



Eenden- tuberculose

*Een Patholoog-Anatomisch
en Haematologisch onderzoek*

door

Johannes Hoekstra

*

Case Medical Library

EENDENTUBERCULOSE

EEN PATHOLOOG-ANATOMISCH EN HAEMATOLOGISCH
ONDERZOEK

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR
IN DE VEEARTSENIJKUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT
TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNI-
FICUS DR. W. P. J. POMPE, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOLGENS BE-
SLUIT VAN DEN SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER VEEARTSENIJ-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 14 NOVEM-
BER 1946 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHANNES HOEKSTRA
GEBOREN TE ZWARTSLUIS

Aan mijn lieve Vrouw

Bij het beëindigen van dit proefschrift gaat allereerst mijn dank uit naar God die mij voor deze arbeid de kracht schonk.

Ik acht het een voorrecht op deze plaats mijn hartelijke dank te kunnen betuigen aan allen die tot mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen.

In het bijzonder U, Hooggeleerde Schornagel, Hooggeachte Promotor, ben ik ten zeerste dankbaar.

Niet alleen voor Uw onmisbare steun bij het tot stand komen van dit werk, doch zeer zeker ook voor het vele dat ik van U geleerd heb gedurende den tijd, dat ik Uw assistent was.

Uw leiding, Hooggeleerde van Oyen, bij de werkzaamheden op Uw Afdeling, zal op mijn wetenschappelijke vorming van blijvende invloed zijn.

Het bleek in de loop van mijn onderzoekingen, dat dit werk zich steeds verder distancieerde van Uw terrein. Dat U mij, desondanks, niet alleen volledige vrijheid hebt gelaten, doch ook steeds de grootste belangstelling in mijn onderzoekingen hebt getoond, stemt mij zeer dankbaar.

Van de velen die mij in zo ruime mate hun daadwerkelijke steun verleenden, wil ik zeer zeker U, geleerde Schultze noemen.

Van Uw grote kennis, zeer geachte ten Thije, heb ik talloze malen profijt kunnen trekken. Uw steeds zo bereidwillig verschaftte raadgevingen zullen bij mij in dankbare herinnering blijven.

Zeer geleerde Meyling, de uiterst bescheiden plaats die het onderzoek aan het autonome zenuwstelsel in dit werk inneemt, is zeker niet evenredig aan de grote moeite die U zich hebt getroost om mijn inzicht in deze materie te verdiepen.

Zeergeleerde Hirschfeld, ook U ben ik veel dank verschuldigd voor de vriendschappelijke wijze waarop U mij vele malen met raad en daad hebt bijgestaan.

Ik zou onvolledig zijn, wanneer ik op deze plaats mijn vrouw niet zou danken voor de niet weinige opofferingen die zij zich heeft willen getroosten tijdens het tot stand komen van dit proefschrift, voor de vele hulp en de grote steun die ik daarbij van haar ontving.

Voorts dank ik allen die verder mij op enigerlei wijze hun medewerking en steun hebben verleend, waarvan ik speciaal nog wil noemen de Heren Watrin, Jongerius en Witmans, voor wie nooit iets te veel was.

Hoofdstuk I.

INLEIDING.

Het is een bekend feit, dat de pathologische anatomie en de pathogenese van tuberculose ook van veterinaire zijde steeds warme belangstelling heeft genoten.

Voor de practische vleeskeuring hebben onderzoeken op dit gebied speciaal de laatste jaren vele vruchten afgeworpen en een hechter basis gelegd voor de keuring van tuberculeus slachtvee.

Wij kunnen echter in het algemeen wel zeggen, dat de pathologische anatomie en pathogenese van de tuberculose van vogels hiermede geen gelijke tred heeft gehouden.

Zo geeft Molenaar aan, dat ten behoeve van de keuring voor consumptie, vogels, die aan tuberculose hebben geleden, kunnen worden ingedeeld in twee groepen, nml. die welke algemene gegeneraliseerde- en die welke slechts locale tuberculose veranderingen bij de keuring laten zien.

Hij merkt echter op, dat gevallen van locale tuberculose (b.v. van lever of darm) soms slechts schijnbaar zijn, daar in meerdere gevallen de lange pijpbeenderen bij een nauwkeurig onderzoek tevens aangetast blijken te zijn. Tevens geeft hij aan, dat over de vraag of ook in de loop der chronische vormen van vogeltuberculose „generalisatie” optreedt, nog weinig bekend is.

Ook uit een oogpunt van vergelijkende pathologische anatomie liggen op het gebied van vogeltuberculose nog verschillende terreinen braak voor veterinair onderzoek.

Een bijdrage te leveren tot de kennis van de pathologische anatomie en histologie van de eendentuberculose door een nauwkeurige beschrijving van een aantal gevallen is een van de doelstellingen van het volgende onderzoek.

Daarnaast zal dan, in combinatie met een critisch--synthetiserende literatuurstudie, worden getracht de verschijnselen, die werden geobserveerd, te verklaren, en worden nagegaan wat deze waarnemingen ons kunnen leren over ontstekingsverschijnselen in het algemeen.

LITERATUUROVERZICHT.

Voorkomen van eendentuberculose.

De eerste auteur, die melding maakt van het vinden van tuberculose bij een eend, is in 1871, dus een tiental jaren vóór de ontdekking van de tuberkelbacil, *L a r c h e r* geweest. Hij geeft althans een beschrijving van een gestorven eend, waarbij alleen de lever afwijkend was. Dit orgaan dan was sterk vergroot en doorzaaid met kleinere en grotere grijswitte haardjes, die echter niet promineerden.

Histologisch bleek de gehele lever doorzaaid te zijn met bleke haardjes, omgeven door een zeer kernrijke periferie. De grootsten gaven centraal vettige degeneratie te zien.

Deze beschrijving van *L a r c h e r* maakt het wel zeer waarschijnlijk, dat hij te doen heeft gehad met een floride vorm van miliaire levertuberculose, zoals die bij een sterke enterogene besmetting zal kunnen optreden. Echter wordt in de grote handboeken over pluimveeziekten (*Lesbouyries*, *Biester en Devries*) de eendentuberculose nog nauwelijks vermeld.

Wanneer na de ontdekking van de tuberkelbacil de stroom van publicaties over tuberculose eerst goed begint te vloeien, ontvangt ook de tuberculose van het pluimvee een deel van de belangstelling. In hoofdzaak betreft dit dan wel de tuberculose van kippen, doch langzamerhand verschijnen ook in de loop der tijden enkele buitenlandse publicaties, die waarnemingen van tuberculose bij eenden berichten. *

Zo werd tuberculose bij eenden waargenomen in Duitsland door *Völker*, *Schaaf*, *Klimmer*, *Berge*, *Schlegel* en *Eber*, in Engeland door *Craig and Davies*, in Amerika door *Hinshaw*, in Frankrijk door *Chrétien* en *Thirion*, in Rusland door *Filipenkoff* en door *Mouquet* bij een eend in een dierentuin.

Vrijwel unaniem echter is men het er over eens, dat tuberculose bij eenden een zeldzame verschijning is en weinig neiging vertoont tot uitbreiding onder eendenstapels.

Ook in ons land is deze ziekte reeds lang bekend. Reeds *Te Hennepe* vestigde er in 1925 de aandacht op, terwijl ook *Van Heelsbergen* er een korte bespreking aan wijdt.

Het is echter eerst *Jansen* in 1934, die er de aandacht op vestigt, dat eendentuberculose in ons land een der meest veelvuldig voorkomende ziekten onder deze vogels is.

In de respectievelijke jaarverslagen van het ingezonden materiaal der afdeling Parasitaire en Infectieziekten van de Veeartsenijkundige Faculteit der R.U. te Utrecht worden daarna dan

ook steeds met grote regelmaat gevallen van eendentuberculose genoemd.

Jansen en Vander Hurk merken in 1944 op:

„Gezegd kan worden, dat tuberculose in ons land bij eenden zeer veel voorkomt en met de salmonellose als de belangrijkste eendenziekte te beschouwen is.”

Men vraagt zich af waarom in ons land speciaal de tuberculose bij eenden zo'n belangrijke plaats inneemt, in tegenstelling met de berichten hierover in het buitenland.

Mogelijk speelt de techniek van de eendenhouderij hier een rol. In de belangrijke eendencentra, die hier te lande grotendeels in de omgeving van Harderwijk zijn gevestigd, worden een zeer groot aantal dieren op een betrekkelijk klein bodemoppervlak gehouden. De kansen op onderlinge besmetting zijn hier dus groot. Daar komt nog bij, dat de hygienische toestanden op de bedrijven niet ideaal zijn. Wij hebben hier dan voornamelijk het onvoldoende afwateringssysteem op het oog. De drinkgoten, die practisch steeds ook als zwemwater worden gebruikt en elk voor zich ongeveer 10 groepen van 8—10 eenden voorzien, monden uit in putten met stilstaand water. Het behoeft dan ook niet te verwonderen, dat een eenmaal besmet bedrijf jarenlang de tuberkelbacillen in zijn eendenstapel zal cultiveren.

Inmiddels moeten wij toch de buitenlandse gegevens over de zeldzaamheid van eendentuberculose niet zonder de nodige reserve aanvaarden. Eendentuberculose is een slepende ziekte, die zelden veel slachtoffers in korte tijd oplevert. Er sterft slechts zo nu en dan een enkel dier, wat op de eigenaars of houders van grote eendenbedrijven weinig indruk maakt en zelden aanleiding tot klachten geeft. Verder is het ook waarschijnlijk, dat de selectie, die regelmatig wordt toegepast en vooral in de laatste jaren in ons land zeer streng is geweest, er zorg voor draagt, dat de meeste tuberculeuze eenden reeds zijn opgeruimd voor zich sterfgevallen voordoen.

Deze overwegingen zullen ook in het buitenland wel dezelfde geldigheid hebben, wat overigens moge blijken uit de publicatie van Gordon, Garside, Dobson and Reid.

Deze auteurs hadden 113 jonge eenden gekocht, in verband met salmonella onderzoeken, van een groot bedrijf, dat zoötechnisch op een hoog peil stond. Het betrof dieren, die op salmonellose reageerden bij voorafgaande agglutinatie, doch overigens willekeurig waren genomen. Binnen 1½ jaar echter bleken 18 eenden aan tuberculose gestorven te zijn, terwijl de secties van de overige eenden nog 11 gevallen van tuberculose opleverden.

Het percentage van 25.8 % besmette dieren geeft volgens de auteurs ongeveer een indruk van de toestand zoals die op

het bedrijf van herkomst onder de oudere dieren zal heersen. De eigenaar meende geen bijzondere reden tot klachten te hebben. Wel stierf zo nu en dan een enkel dier, doch dat werd door hem beschouwd als de „natuurlijke gang van zaken”.

Wij merken hierbij op, dat de snel opeenvolgende sterfgevallen, die de auteurs bij hun eenden opmerkten, indirect mede zullen zijn veroorzaakt doordat de bewuste 113 dieren eerst 6 maanden twee bij twee in metalen kooien werden gehuisvest, wat aan hun algemene gezondheidstoestand niet te goede zal gekomen zijn. De meeste dieren stierven dan ook, zoals aangegeven wordt, gedurende deze tijd, terwijl daarna bij meer doelmatige huisvesting de verliezen veel minder werden.

Pathologische anatomie.

De gegevens, die over de pathologische anatomie der eenden-tuberculose te vinden zijn, moeten enerzijds schaars, anderzijds onvolledig worden geacht. In veel opzichten is er een overeenkomst met de kippentuberculose, zodat wij goed menen te doen aan een beschrijving daarvan eerst een plaats in dit hoofdstuk in te ruimen.

Wij citeren hier dan de beschrijving door Feldman:

„Grossly, tuberculosis in chickens is characterized by the occurrence of irregular grayish-yellow or grayish-white nodules of varying sizes in organs of predilection such as the intestine, liver and spleen. Involvement of the two latter organs results in hypertrophy as often of marked proportions. The tuberculous nodule as observed grossly varies in size from a structure that is just discernible to a huge mass that may measure several centimeters in diameter. Those of large size frequently have an irregular knobby contour, and smaller granulations or nodules are often present over their surface. Lesions near the surface, in such organs as the liver and spleen, are easily enucleated from the adjacent tissues. The nodules are of firm consistency but are easily incised since mineral salts are not present. On cross section there may be observed a fibrous nodule containing a variable number of small yellowish foci or a single, soft yellowish central area which is frequently caseous. The latter is surrounded by a fibrous capsule, the continuity of which is often interrupted by smaller circumscribed necrotic foci. The fibrous capsule varies in thickness and consistency, depending on the size and duration of the lesions. It is barely discernible or apparently absent in the smaller lesions and measures from 0.1 to 0.2 cm. in thickness in the larger nodules.

„The number of lesions present is also variable, ranging from a few to innumerable. Large numbers of small lesions are par-

Tabel I.

	Eber (kipentuberculose) 1)	Jansen	Gorden	Feldman	Chretien	Laercher	Schlegel	Mouquet	Völker	Berge	Berge	Scharf	Hiwshow	Craig and Davies	Chretien	Eigen onderzoek	Totaal
Aantal dieren	346	34	29	1	1	1	5	1	1	1	1	8	2	13	1	7	106
Hart	3	1	2				1							3			7
Trachea																2	2
Longen	41	10	20	1			3	1				6		7	1	5	54
Luchtzak	1	3	15 ²⁾	1 ³⁾								1	1			4	25
Maag	6	1	2										1			3	7
Darm	73	4	6				3					6		1		3	23
Lever	95	29	22	1	1	1	4	1	1	1	1	8	1	9	1	4	85
Ductus hepato entericus																1	1
Pancreas		2										1				1	4
Ser. vliezen	8	21	9	1			3		1			5		11		4	55
Nieren	6	4	2					1	1						1		9
Salpynx		2															2
Ovarium	1	1										1				3	5
Milt	59	26	13	1	1		1		1	1	1	7	1	1		4	58
Beenderen	90								1			1					4
Beenmerg																	
Gewrichten																	
Spieren		1										1					2
Thymus							3										3
Oog								1									1

1) In deze kolom is het percentage der orgaantuberculose aangegeven, in tegenstelling tot de overige kolommen, die voor elk orgaan het totaal aantal waargenomen gevallen vermelden.

2) Waarvan 12 x tbc. der claviculaire luchtzak, 6 x thoracale en 2 x de abdominale luchtzakken.

3) Feldman vermeldt geen luchtzaktuberculose. Uit de beschrijving en de foto op pag. 227 blijkt echter met groote waarschijnlijkheid, dat in zijn geval tuberculose van één of meer der thoracale luchtzakken moet hebben bestaan.

„ticularly frequent in the liver and in the mesentery. It is not „uncommon to observe a few large nodular lesions, in organs „such as the liver and spleen, associated with an enormous „number of lesions of minute to moderate size. This variation „in the size of lesions is a result of successive episodes of infec- „tion from previously established lesions, usually of the same „organ.”

Voor de distributie van de laesies over de verschillende organen verwijzen wij naar tabel I. De voorste kolom heeft betrekking op kippentuberculose, overgenomen van Eber., die een grote hoeveelheid materiaal verwerkte en derhalve wel ongeveer de juiste toestand zal benaderd hebben. Daarna volgen dan de gegevens, die bekend zijn over eendentuberculose.

Wanneer wij nu vergelijkingen gaan trekken tussen de eenden- en kippentuberculose, dan treft ons al dadelijk een aantal verschillen.

In de eerste plaats is bij eenden het percentage long- en luchtzak t.b.c. veel hoger, waarop dan ook o.a. door Gordon en medewerkers en Schaaf wordt gewezen. Ook Schlegel en Te Hennepé wezen reeds op de veel voorkomende en dikwijls uitgebreide longprocessen. Soms ook kwam uitsluitend long- of luchtzaktuberculose voor. Jansen en Van der Hurk l.c. schrijven: „Voor al het vele voorkomen van luchtzaktuberculose was opmerkelijk.”

Daartegenover is, zoals Jansen aangeeft, het percentage darmtuberculose laag.

Als derde bijzonderheid blijkt, dat het percentage beentuberculose bij eenden laag is. Ook al zal in vele gevallen geen nauwkeurig onderzoek hieromtrent plaats hebben gevonden, dan blijft toch het feit bestaan, dat het ook ons bij zorgvuldig onderzoek in geen enkel geval is gelukt macroscopisch of microscopisch beentuberculose vast te stellen, noch bij de gevallen van „spontane” noch bij die der experimentele eendentuberculose.

Ten slotte verdient het de aandacht, dat het percentage peritoneaal t.b.c. relatief zeer hoog is in vergelijking met de kip. Ook al houden wij rekening met het feit, dat soms slechts wordt aangegeven „tuberculose van de serosae” en niet met zekerheid is uit te maken of het hier luchtzaktuberculose, speciaal dan van de buikluchtzakken, een aandoening van de peritoneale leverzakken, dan wel een echte tuberculeuze peritonitis heeft betroffen. Eveneens is het mogelijk, dat in enkele gevallen een ascitis tengevolge van een bestaande leveraandoening voor een peritonitis is doorgegaan, door welke beide oorzaken het percentage misschien iets te hoog ligt.

Behalve in de getallen in de tabel I komen de verschillen in de praedilectieplaatsen ook uit door een meer of minder sterke uitbreiding in de organen (intensieve longprocessen, kleine locale darmprocesjes meestal).

Afgezien echter van de verschillen in localisatie zijn de tuberculeuze laesies van eend en kip vrijwel indientiek wat bouw en structuur betreft.

Slechts Gordon merkt op:

„Lesions in the liver and spleen, when present, showed little difference macroscopically, to those found in the same organs in the fowl; but in many cases, there was a greater tendency for the tubercles to coalesce into large diffuse areas of caseation rather than to remain as the typical discrete nodules found studding the fowl's liver and spleen.

Jansen ziet verschillende levers „diffuus vergroot”, terwijl uitstrijkjes dan positieve bevindingen gaven t. o. v. tuberkelbacillen, soms ook „enorm grote stugge levers”, al dan niet met dikke witte kapsel bedekt, die bij histologisch onderzoek (door Hoogland) dikwijls amyloidose te zien gaven.

Zelf namen wij bij 4 van de 7 „spontane” tuberculose gevallen en bij 3 van de 10 experimentele gevallen van eendentuberculose leveramyloidose waar. Ook Schornagel (mondelinge mededeling) zag zeer dikwijls amyloidlevers bij eendentuberculose.

Inderdaad is deze afwijking dan ook als karakteristiek voor eendentuberculose te beschouwen. Dat in het beloop van een sterke leveramyloidose secundair stuwingen kunnen optreden, die aanleiding geven tot sereuze of sero-fibrineuze transsudatie in de leverzakken vooral, doch ook in de buikholte, vereist geen betoog. Van een peritonitis behoeft hier dan nog noodzakelijk geen sprake te zijn, ook niet al zou in Ziehl-Neelsen uitstrijkjes van dit transsudaat een enkele bacil gevonden worden.

Histologisch onderzoek.

Het histologische beeld van kippentuberculose is vrij goed bekend. Feldman geeft hiervan een goede samenvatting, waarvan wij het volgende citeren:

„The anatomic unit of tuberculosis as the disease occurs naturally is conveniently designated a „tubercle”. The term „tubercle” designates a structure which varies according to its age and size. In avian tuberculosis the tubercle, in its simplest form may be observed in experimental studies in from ten to fourteen days after infection. It consists of a small closely packed microscopic collection of rather palestaining cells with vesiculated nuclei. These cells, which have been designated as „epithelioid” cells, contain tubercle bacilli and

„are derived from fixed tissue elements known as „histio-
 „cytes”. Histiocytes have a marked attraction for tubercle
 „bacilli and they phagocytose them early in the reactive process.
 „The cellular mass or primary tubercle gradually expands as a
 „consequence of the proliferative activity of histiocytes at the
 „periphery and, within three or four weeks after the tubercle
 „first becomes demonstrable, signs of retrogression can be
 „detected in the epithelioid cells of the central zone. This is
 „due in part to the avascularity of the structure, and in part
 „to the toxic substances of the tubercle bacilli. As the cellular
 „mass becomes larger, the epithelioid cells have a tendency to
 „fuse and form syncytiums. The outlines of the individual cells
 „become less distinct or disappear. Vacuoles appear and the
 „staining reaction is more acidophilic. This is followed within
 „a week or so by a necrobiotic change resembling coagulation-
 „necrosis. The nuclei of the epithelioid cells become pyknotic
 „and may disappear, while the cellular mass, with the exception
 „of the periphery, becomes fused into a single unit that stains
 „deeply with eosin. The tubercle bacilli have multiplied, and
 „they appear singly or in clumps throughout the necrotic tissue.
 „This completes the first phase in the evolution of the tubercle.
 „The second phase in the development of the tubercle is con-
 „cerned with the formation of giant cells. While the epithelioid
 „cells in the central zone undergo necrobiotic changes, there
 „persists an outer zone of epithelioid syncytiums which appear
 „as a mantle around the entire periphery. From these giant
 „cells are developed. The giant cells thus formed may contain
 „one or several nuclei and, infrequently, forms similar to
 „Langhans' giant cells of mammalian tuberculosis may occur.
 „The nuclei of the giant cells are situated distally to the central
 „zone of necrosis, and the cells are not infrequently arranged
 „in palisade formation. Large vacuoles often occur in the cyto-
 „plasm of the giant cells and the nuclei stain intensely with
 „the basic dyes. Immediately peripheral to the zone of giant
 „cells there occurs a more or less diffuse collection of epi-
 „thelioid cells and their progenitors, the histiocytes, the latter
 „being more numerous in the other portion of the reacting area.
 „Fibroblasts and minute blood vessels also occur near the outer
 „portion of the peripheral reaction. Although tubercle bacilli
 „are more numerous in the central or necrotic zone of the
 „tubercle, they also occur in large numbers in the epithelioid
 „area, adjacent and distal to the giant cells.

„The third and final phase in the formation of a tubercle is
 „the development of a zone of encapsulation, consisting of
 „fibrous connective tissue, histiocytes, some lymphocytes and
 „an occasional eosinophilic granulocyte. In limiting the progress

„of the disease, the encapsulating structure is usually inadequate, owing to the continuous development of new tubercles in the epithelioid zone immediately peripheral to the giant cells. As a consequence of these new or so-called daughter tubercles, a tubercle as recognized grossly consists of the original or parent tubercle and several smaller or adjacent ones which have united to form a conglomerate tubercle.

„As noted by Chrétien, Germain and Raymond, it is convenient morphologically to consider the adult tubercle as it occurs in chickens to consist of four parts or zones. These consist of, first, the necrotic or central zone; and second, the surrounding zone of giant cells. The third zone is that immediately peripheral to the giant cells and is composed of epithelioid cells and histiocytes. The fourth zone, which is not always apparent, is made up of histiocytes, small blood vessels and fibrous-connective-tissue elements.

„The nature of the degenerative process which occurs in the central zone is somewhat unusual in that the integrity of the cells is maintained for a considerable period before disintegration becomes apparent. The process in certain of its phases appears to be a form of coagulation necrosis, although Chrétien, Germain and Raymond considered the process comparable to hyaline degeneration. Caseation necrosis eventually occurs and may embrace all or a part of the central zone. Caseation is probably engendered by the influx of leukocytes, and there results a more or less structureless mass composed of tissue debris and nuclear fragments among which tubercle bacilli are numerous.

„By appropriate stains, lipoid substances in variable amounts can be demonstrated in the lesions. Fat, which occurs in the form of small to moderately large globules, is most abundant in the more adult tubercles and of minimal amount in the pre-necrotic epithelioid lesions. More fat becomes evident after the central necrotic zone is formed, and a striking condensation of fat globules can usually be seen which embraces the zone of giant cells. Many of the smaller globules are situated within the cytoplasm of the giant cells and histiocytes whereas large globules are usually extracellular. Excessive amounts of lipoid material in the more mature or necrotic tubercles occur not only in lesions of the liver and spleen, but also in tuberculous lesions wherever they may occur in the chicken.

„Calcification of the tubercle rarely or ever occurs, the failure of mineral salts to accumulate being one of the unique characteristics of the tuberculous lesion as it occurs in fowl. Amyloid-like degeneration of portions of the surrounding

„parenchymal elements is sometimes observed in such organs as the liver, spleen and kidney.

„The number of tubercle bacilli present in the lesions is of much significance in the pathogenesis of avian tuberculosis. „The propensity of the organism for growth and multiplication „is hindered little if any within the tissues of chickens and the „results are prodigious numbers of bacilli in every lesion. The „organisms appear exceedingly numerous in smears made from „the morbid tissues, and cultures of tuberculous tissue from „chickens usually yield innumerable colonies.”

Publicaties van histologische onderzoekingen over eenden-tuberculose troffen wij in de literatuur slechts aan bij enkele onderzoekers.

Chrétien en Thirion vermeldde, dat zij bij een eend histologisch subacute lever t.b.c. waarnamen in de vorm van kleinere en grotere confluenttuberkels, die centraal necrotisch waren en perifeer omgeven door een „reactiezône”, uit cellen van het bindweefseltype gevormd.

Besnoit en Robin berichten over een bijzonder geval van tuberculose bij een eend, waarbij macroscopisch en microscopisch een diffuse periostitis en otitis werd waargenomen zonder dat hier inwendige organen waren aangetast.

Gordon en medewerkers geven aan, dat bij histologisch onderzoek van tuberculeuze eendenorganen geen bijzondere verschillen (no marked differences) t.o.v. kippentuberculose voor den dag traden. Wel zien zij in uitstrijkjes meestal enorme hoeveelheden bacillen, een bevinding, die overeenkomt met die van Feldman, Jansen en Völker.

Bloedonderzoek.

Afwijkingen van het bloedbeeld bij tuberculeuze eenden worden beschreven door Schaaf.

Helaas geeft hij een weinig uitgebreid verslag van zijn haematologisch onderzoek, doch volstaat met op te merken:

„Im Blutbild der erkrankten Tiere fiel eine Vermehrung der pseudo-eosinophylen Zellen und der Monocyten auf.”

Wanneer wij ter vergelijking de bloedveranderingen bij tuberculeuze kippen in ogenschouw nemen, dan blijkt, dat hier onder de verschillende schrijvers geen volkomen overeenstemming heerst.

Wel algemeen wordt aangegeven, dat een lichte tot sterke leucocytose meestal optreedt en evenzeer dat dit deels of in hoofdzaak te wijten is aan een vermeerderd aantal pseudo-eosinophyle leucocyten.

Over de mononucleaire elementen (lymphocyten en monocyten) lopen de meningen uiteen. Niet zozeer over het feit, dat

ook deze groep soms in aantal toegenomen kan zijn, dan wel over de vraag welk celtype uit deze groep voor de vermeerdering aansprakelijk is. Uiteindelijk hangt dit voor een deel af van de interpretatie van het normale bloedbeeld, dat wordt voorgestaan.

Zo geeft Durant aan, dat de groep der „lymphocyten” in aantal is vermeerderd. Hirschfeld en Jakobi daarentegen zien een sterke verhoging van de mastcellen.

Burckhardt zegt, dat het totaal aantal lymphocyten is vermeerderd, doch dat een mengbeeld is ontstaan, door een grote hoeveelheid onrijpe rode bloedcellen.

Römer ziet het aantal kleine lymphocyten verminderd, gepaard gaande met een vermeerdering van de grote lymphocyten.

Yakimoff en Rastegaieff, evenals Winn en Petroff en ook Feldman en Olson, vinden het aantal monocyten vermeerderd en het aantal kleine lymphocyten relatief verminderd. De laatste auteurs zien een positieve correlatie tussen de mate van veranderingen in het bloedbeeld en de uitbreiding van de processen, zoals die bij het post-mortale onderzoek werden aangetroffen.

Ook over de rode bloedcellen heerst geen eenstemmigheid. Anaemie wordt vermeld door Durant, Moore en Burckhardt. Feldman en Olson daarentegen konden dit niet bevestigen.

Hoofdstuk II.

DE PATHOLOGISCHE ANATOMIE EN HISTOLOGIE DER SPONTANE GEVALLEN VAN EENDEN- TUBERCULOSE.

Voor het bewerken van dit onderwerp hebben wij na verloop van tijd de beschikking gekregen over 17 eenden, die aan tuberculose hadden geleden. Hiervan waren 7 dieren spontaan aan deze ziekte gestorven, terwijl de 10 overige experimenteel geïnfecteerde dieren waren.

Het is eensdeels te betreuren, dat het aantal der dieren, die spontaan aan tuberculose hadden geleden en op de sectietafel kwamen, niet groter is. De oorzaak hiervan is gelegen in het feit, dat de bacterioloog tot dusver in gebreke is gebleven om voor de eend een betrouwbare tuberculinatiemethode te verschaffen. Daardoor zijn wij aangewezen op een percentage van die dieren, die op de diverse eendenhoudersbedrijven succomber en ter onderzoek worden ingezonden. En elk, die zich met deze materie bezig houdt, weet hoe moeilijk het is pluimveehouders er toe te krijgen regelmatig al hun gestorven dieren naar een onderzoekingslaboratorium op te zenden.

Inmiddels lijkt het ons desniettemin de moeite te lonen, de gevallen, die ons onder ogen kwamen en zeer uitvoerig werden geseceerd, te beschrijven. En wel vooral, omdat volledige secties van spontane eendentuberculose practisch niet in de desbetreffende literatuur zijn aan te treffen.

De „spontane” gevallen.

Geval I.

Een ruim 1½ jaar oude eend, Khaki Campbell, werd in zeer slechte toestand afgemaakt, waarna uitbloeding plaats had. Bij het onderzoek van dit dier werd het volgende gevonden:

Sectie.

Gewicht	gehele dier	940	gram
„	hart	9	„
„	longen	17	„
„	lever	45.5	„
„	milt	0.2	„
„	nieren	17	„

Het cadaver is dat van een eend in buitengewoon sterk vermagerde toestand. Gelet op ras en leeftijd is het dier in groei achter gebleven en klein van stuk .

Het hart is goed gecontraheerd. In de linker kamerwand wordt een klein oud littekentje gevonden, uitwendig zichtbaar door een geringe retractie, terwijl op sneevlakte een locale door-groeiing van wit bindweefsel wordt gezien.

De longen zijn overal luchthoudend, en vertonen nergens abnormaliteiten, ook niet nadat door dit orgaan een groot aantal sneevlakten is gemaakt.

Ook de overige gedeelten van het ademhalingsapparaat, uitgezonderd de nader te beschrijven linker aerosaccus thoracalis caudalis, geven geen aanleiding tot op- of aanmerkingen.

De linker caudale borstluchtzak is sterk afwijkend en valt reeds direct na het openen van de buikholte op als een platte blaas ter grootte van een sardientje, stevig vergroeid met de ventrale vlakte van de linker leverkwab en plaatselijk ook met de borst-buikwand. Van ventraal gezien bedekt de top een gedeelte van de spiermaag. De wand van deze luchtzak, die een dikte had van ± 3 mm., bestaat uit gewoekerd weefsel, dat wit tot iets crêmekleurig van tint is. In geringe mate is deze wand doorschoten met kleine dofgeelwitte plekje, als uiting van necrose. Hier en daar is de wand aan de buitenzijde wat korrelig van oppervlakte of vertoont een klein rond prominierend knobbeltje uit hetzelfde weefsel opgebouwd als de luchtzakwand. Duidelijk „hyaliene” tuberkels worden echter niet gezien. Ook de binnenbekleding van de wand is korrelig van oppervlak, grotendeels dof en geel (verkaasd) en bedekt met lagen fibrineus necrotisch verkaasd materiaal. In het lumen verder sero-fibrineus exsudaat.

In aansluiting aan dit ontstekingsproces is een gegeneraliseerde peritonitis ontstaan, die in de directe omgeving van de linker caudale borstluchtzak het meest intensief was. Het karakter van deze peritonitis is dat van een proliferatieve ontsteking, die overal kleine knobbeltjes (tot ruim een speldeknoop groot) heeft doen ontstaan. Soms zijn grotere plakken gevormd, die evenals de „tuberkels” op de luchtzakwand en elders op het peritoneum ietwat crêmekleurig van tint zijn. In deze grotere proliferatieve ontstekingshaarden treedt spoedig centraal dofgele necrose op.

De lever vertoont enige postmortale rottingsverschijnselen en verder een geringe drukatrofie ter plaatse van de verzwaarde luchtzak.

Het digestieapparaat is volkomen intact, waarbij vermeld kan worden, dat de darmen vrijwel ledig waren op een geringe hoeveelheid door de gal groengekleurde ingesta na. De serosae van

spiermaag en darmen zijn mede betrokken in het gegeneraliseerde ontstekingsproces van het buikvlies.

De nieren zijn bleek van kleur en mogelijk in geringe mate gezwollen.

Het ovarium verkeert in rust. Ook hier zien wij, dat de oppervlakte van het orgaan betrokken is bij het ontstekingsproces van het peritoneum. Soms dringt het ontstoken weefsel wat dieper in de follikels in. Het overige gedeelte van het urogenitaal apparaat geeft geen bijzonderheden te zien.

De milt is klein en vertoont zowel uitwendig als op snee-vlakte, de normale roodbruine kleur en een gelijkmatige structuur.

De diaphysen van femur en tibia bevatten hard, min of meer spongieus roodbruin gekleurd beenmerg. In het loopbeen en de femur is beenmerg te vinden, dat vrij rood van kleur is en op een vrij actieve leucopoëse wijst. Ontstekingsprocessen worden in de bloedvormende organen niet gezien.

Histologisch onderzoek.

L o n g e n. Coupes van de longen geven ons de gebruikelijke structuur te zien. Het blijkt, dat in enkele kwabjes verkalking van het longweefsel is opgetreden. Deze gedeelten zijn met de haemaluin-eosine kleuring donkerblauw van tint, bij zwakke vergroting. Bij sterkere vergroting ziet men wijd openstaande capillairen, deels met bloedcellen gevuld. De vaatwand is bij deze capillairen sterk verzwaard en donkerblauw gekleurd. Bij verdere ontwikkeling van deze verkalkingsprocessen verdwijnt de normale weefselstructuur om plaats te maken voor donker getinte verkalkte brokstukken.

Ontstekingsprocessen in het longweefsel worden nergens aangetroffen. Wel geeft de Ziehl-Neelsen coupe ons enkele los in het longweefsel liggende slanke zuurvaste staafjes te zien.

L u c h t z a k. De lumenzijde van de wand der luchtzak wordt gevormd door een verkaasde necrotische substantie. Deels zijn hierin vele kernresten en kalkneerslagen waar te nemen, deels, op andere plaatsen, is slechts een egaal flets gekleurde amorphe massa waarneembaar. Soms worden enkele grote verkaasde gebieden begrensd door reuzencellen, meest van het „foreign body” type, waargenomen. Een enkel plekje in het necrotische gebied laat ons nog duidelijk de structuur van de oorspronkelijk aanwezige epithelioidcelhaarden zien met daartussenin gelegen bindweefselstrepen, die eveneens in toto zijn genecrotiseerd. Dit betreft hier dus een coagulatieneecrose zonder bijmenging van exsudaatcellen. Infiltraatcellen spelen hier trouwens een zeer ondergeschikte rol. Soms komt een groepje

grote ronde cellen voor. Verder verwijderd van het lumen tref-
fen wij een laag weefsel aan, die bestaat uit pakketten epithe-
lioidcellen, dikwijls gescheiden door bindweefselstroken, waarbij
minder of meer collageenvorming is opgetreden. Vooral aan de
uitwendige zijde van de luchtzakwand is de vorming van colla-
geen bindweefsel zeer sterk. In de grotere epithelioidcelhaarden
zien wij soms een beginnende regressie.

De Ziehl-Neelsen coupe laat zeer veel bacillen zien in het
epithelioidweefsel en in de randzônes der grote verkaasde
gebieden. Daarbuiten, vooral in het levende weefsel, geen tuber-
kelbacillen.

D a r m. P a n c r e a s. Tussen darm en pancreas bevinden
zich in het raam van de peritonitis histologisch grote pakketten
tuberculeus weefsel, die deels het pancreas binnendringen en
bestaan uit strengen en velden epithelioidcellen. De grootste
daarvan vertonen centraal verkazing. In het grensgebied van het
necrotische en het levende weefsel treffen we enkele poly-
morphkernige leucocyten aan. In enkele verkaasde centra wijzen
donkerblauw gekleurde brokjes materiaal op een lichte ver-
kalking.

De strengen en velden epithelioidcellen zijn onderling ge-
scheiden door bindweefselstroken, die reeds vrij veel collagene
vezelen bevatten, terwijl zij hier en daar in geringe mate diffuus
geïnfiltreerd zijn met grote rondcellen.

De spierlagen van de darm zijn ter plaatse intact gebleven.
De darmmucosa is normaal. In Ziehl-Neelsen coupes zien wij
massa's zuurvaste bacillen in de verkaasde gebieden. Eveneens
in alle epithelioidcellen, doch daarbuiten practisch niet. Ook hier
blijkt de zeer sterke phagocytose typisch beperkt te zijn tot de
epithelioidcellen. Zien wij in een tuberkel enkele minder karak-
teristieke cellen, die meer van het type van de fibroblast of
histiocyten hebben, dan vindt dit zijn neerslag in de Ziehl-Neelsen
coupe door een minder sterke, of in het geheel geen bacillen-
phagocytose.

M e s e n t e r i u m. De beschreven peritonitis heeft ook hier
aanleiding gegeven tot sterke veranderingen. Het mesenterium
is sterk verzwaard en bestaat in wezen nu uit plakken epi-
thelioidweefsel, onderling gescheiden door bindweefselsepta, die
op enkele plaatsen hier sterker dan elders bij de tuberculeuze
processen in dit eendenorganisme, geïnfiltreerd zijn met witte
bloedcellen, voornamelijk grote rondcellen.

Regressie treedt in de ontstekingshaarden pas laat op. Slechts
in de grootste vinden wij centraal verval, identiek als beschre-
ven bij het histologisch onderzoek van darm en pancreas.

De Ziehl-Neelsen coupe levert volkomen hetzelfde beeld op als dat bij de darm en het pancreas.

Lever. Het parenchym van dit orgaan maakt een sterk gedegenereerde tot necrotische indruk. Mogelijk echter is dit voor een deel op rekening van de rottingsverschijnselen te schrijven. Kernen zijn practisch nergens meer waar te nemen. Het verband tussen de cellen onderling is teloor gegaan, het protoplasma schuimig van structuur. De coupes zijn doorzaaid met submiliaire mooie ronde epithelioidceltuberkels. Deze worden deels gevormd door cellen met karyolytische kernen, doch meestal door cellen, die nog een vrij vitale indruk maken. Zij hebben dan grote blazige kernen, die meestal zeer licht, soms echter wat donkerder van tint zijn en ovaal van vorm. Hier en daar treffen wij bij een dergelijk haardje of ook wel afzonderlijk daarvan een groepje van enkele kleine lymphocyten aan, doch dit is veel meer uitzondering dan regel. Als regel liggen de tuberkels hier z.g. „koud” in het leverweefsel.

De Ziehl-Neelsen coupe toont aan, dat zich in de epithelioidcellen der miliaire tuberkels een matig aantal bacillen bevindt. Buiten deze haardjes komen slechts zelden enkele bacillen voor, eventueel klaarblijkelijk dan gefagocyteerd in cellen van het R.E.S.

Ovarium. In coupes van dit orgaan worden enkele grote verkaasde haarden aangetroffen, waarbij bovendien geringe verkalkingen zijn opgetreden, die zich bij het onderzoek van de haemaluin-eosine coupes als blauwe brokstukjes aan ons voordoen. De verkaasde haarden zijn omgeven door een mantel van epithelioidcellen.

Bovendien tonen de coupes ons een vrij groot aantal aparte kleine epithelioidcelhaardjes met verschillende symptomen van regressie.

- 1) De gewone verkazing, waarbij de necrotische massa dicht doorzaaid is met donkergekleurde kernpartikels. In de Z.N. coupes vinden wij hier in het centrale necrotische gedeelte van de tuberkel een groot aantal bacillen. Een groter of kleiner aantal polymorphkernige leucocyten wordt hier frequent waargenomen, vooral op de grens van het levende en het necrotische weefsel.
- 2) Coagulatieneecrose, waarbij kernrestanten practisch niet te zien zijn. Er ontstaat dan centraal of grillig verspreid een amorphe vrij compacte structuurloze massa, die bij de haemaluinkleuring een rode, en bij de v. Giesonkleuring een gele tint aanneemt. Deze substantie blijkt ontstaan te zijn door necrose van epithelioidcellen. Alle overgangen van de

levende epithelioidcel naar de necrotische massa werden gevonden. Het merkwaardige verschijnsel doet zich voor, dat het aantal bacillen in deze amorphe necrotische substantie zeer gering of nihil is, zoals blijkt bij de kleuring op zuurvaste bacillen. Wel zijn tuberkelbacillen gelocaliseerd in de levende meer perifeer gelegen zôncellen van deze soort haardjes.¹⁾

- 3) Degeneratieverschijnselen met cytolyse en vettige degeneratie.

Nieren. Ontstekingsprocessen hebben deze organen niet. Wel hebben stofwisselingsstoornissen, gepaard gaande aan de tuberculose van dit dier, er aanleiding toe gegeven, dat in het epitheel van de niertubuli kalkafzettingen zijn ontstaan. Soms is deze kalkafzetting gering, zodat het bij enkele kleine brokjes in een epitheelcel blijft. Meestal echter zijn op een dergelijk plekje de cellen geheel verkalkt en hetzij nog in structuurverband aanwezig, hetzij afgestoten in het lumen van de tubulus. De glomeruli zijn vrij van deze aandoening.

Overigens is het epitheel gedegeneerd. Dikwijls wordt desquamatie van cellen geconstateerd of blijken de kernen karyolysis te vertonen.

De Z.N. coupes van dit nierweefsel zijn negatief.

Discussie.

Van de tuberculeuze processen, die bij deze eend in de verschillende organen aangetroffen worden, is de aërocystitis de belangrijkste en stellig de oudste ook. Dit laatste onder de restrictie, dat naar absolute maatstaf gemeten een pathologisch-anatomisch onderzoek in dergelijke gevallen nooit 100 % zekerheid kan geven, doch slechts geringere of grotere zekerheid verschaft. Primair is hier dus een ontsteking van één der luchtzakken. Wat betreft de pathogenese van het proces geeft dit aanleiding tot de volgende beschouwingen.

Men kan zich theoretisch drie infectiewegen voorstellen. Namelijk in de eerste plaats de aërogene, waarbij tuberkelbacillen zijn ingeademd. (Wij weten, dat de lucht bij de inspiratie het eerst naar de caudaal gelegen luchtzakken wordt gevoerd). De tweede infectieweg is die, waarbij bacillen ergens in het organisme in de bloedcirculatie zijn terecht gekomen en daarna via de art. bronchialis met het bloed mede vervoerd

¹⁾ Wanneer verderop over verkazing en daarnaast over coagulatie necrose wordt gesproken, worden daarmee respectievelijk de twee verschillende beelden van necrose bedoeld, zoals die onder sub. 1 en 2 zijn beschreven.

naar de eigen bloedvoorziening van de luchtzak, om zich ten slotte daar te zetelen. In de derde plaats zou het denkbaar zijn, dat de bacillen via de lymphbanen, die de lympe van de slijmvliezen van de kop afvoeren, medegenomen worden naar de dieper gelegen luchtzak. Echter is het lymphvatenstelsel bij vogels niet sterk ontwikkeld, terwijl bovendien bij de eend de lncervicales zouden moeten gepasseerd worden, zodat dan de kans groot zou zijn geweest, dat ook hier tuberculeuze processen zich zouden hebben ontwikkeld, wat niet het geval is. Een besmetting van de luchtzak langs deze weg doet hier dan ook zeer onwaarschijnlijk aan.

Een haematogene infectie van de luchtzak is in principe mogelijk. De kans dat een spaarzaamelijke hoeveelheid bacillen, die in het bloed zijn terecht gekomen, zich juist en uitsluitend localiseert in de luchtzakwand, moet echter zeer klein worden geacht. Blijft over de aërogene besmettingsweg, die ons in dit geval dan ook inderdaad verweg de meest waarschijnlijkste lijkt.

In aansluiting aan de tuberculeuze aërocystitis is de peritonitis al zeer eenvoudig te verklaren door een besmetting per continuitatum et contiguitatum, waarop ook de sterkere ontwikkeling van het proces in de omgeving van de luchtzak nog eens de nadruk legt. Door het binnendringen van het ontstekingsproces in pancreas en ovarium konden ook hier afwijkingen tengevolge van tuberculose ontstaan. De miliaire hardjes in de lever danken hun ontstaan aan een toevoer van bacillen via bloed en lympe, die stellig voor een groot deel uit het portale systeem afkomstig zal zijn geweest.

Resumerend toonde geval I ons een primaire luchtzaktuberculose met in aansluiting daaraan een tuberculeuze peritonitis, en tuberculose van ovarium, pancreas en lever.

Het primaire proces was naar alle waarschijnlijkheid van aërogeen origine.

Geval II.

Een ongeveer 7 maanden oude eend, Khaki Campbell, was de natuurlijke dood gestorven. Het ingestelde postmortale onderzoek was, als hieronder vermeld.

Sectie.

Gewicht	gehele dier	1400	gram
„	hart	7.5	„
„	longen	11.5	„
„	lever	102	„
„	milt	I	„
„	nieren	14	„

Het cadaver is dat van een jonge eend in vrij slechte voedingstoestand.

Het hart is normaal en goed gecontraheerd.

Macroscopisch geeft het ademhalingsapparaat geen abnormiteiten te zien.

Evenmin vertoont het maagdarmkanaal enige bijzonderheden en kan hier vermeld worden, dat de krop leeg is, de maag half gevuld en het darmkanaal practisch geen ingesta bevat. De weinige, groene, inhoud, die zich nog in het darmkanaal bevindt, wordt hoofdzakelijk gezien in de beide blinde darmen.

De lever is sterk vergroot, gezwollen en uitwendig donkerbruin egaal van kleur. De oppervlakte van dit orgaan is dicht bezaaid met speldeknoopgrote, ietwat boven de oppervlakte prominierende haardjes, die hyalien wit van aspect zijn met een tint in het gele. De ventrale vlakte van de rechterkwab vertoont een ruim stuivergrote plaats met verschillende oppervlakkige scheurtjes in het leverweefsel. Door bloeding hieruit zijn in de rechter peritoneale leverzak enkele kleine bloedstolsels terecht gekomen. De leverruptuur is indirect te verklaren uit de consistentie van het leverweefsel, die murw blijkt te zijn als gevolg van ontsteking en degeneratie. Daar de rupturen lokaal en multipel zijn ontstaan, zal in laatste instantie een trauma hier wel een rol gespeeld hebben. Op sneevlakte heeft de lever een lichtbruine tint. Ook hier treffen wij overal dezelfde kleine haardjes aan, die reeds bij de inspectie van de leveroppervlakte in het oog vielen. Door de lichtere tint van de sneevlakte is het contrast tussen haardjes en omgevend normaal leverweefsel hier echter minder uitgesproken.

De serosae van de buikholte, vooral die der beide leverzakken, vertonen speldeknoopgrote hyaliene tuberkels in vrij groot aantal. Deze worden ook op mesosalpinx en mesenterium aangetroffen. Vergroeiingen van de Glisson'sche kapsel met de peritoneaal zak van de lever vinden wij niet.

De milt is iets gezwollen en bont van aspect. Grijswitte plekken wisselen af met roodbruine. Een tweetal bij elkaar liggende grijs hyaliene tuberkels ter grootte van een tarwekorrel bevinden zich aan de oppervlakte van het orgaan en prominieren flink ten opzichte van de omgeving.

Het beenmerg van femur en tibia is practisch geheel benig spongiosus. Het loopbeen bevat ogenschijnlijk hoofdzakelijk vetweefsel. Hier en daar met een lichtrose tint.

In de iets gezwollen nieren vinden wij talrijke afzettingen van fijne kristallen (uraten) door het hele orgaan verspreid.

Histologisch onderzoek.

Longen. De longen zijn hyperaemisch. Wij vinden in de

capillairen en kleine vaatjes een hoog percentage witte bloedcellen, vooral kleine en grotere mononucleaire cellen.

Soms zijn kleine vaatjes geheel met deze cellen volgestopt. Enkele submiliaire tuberkels worden gezien, waarvan de kernen een vitale indruk wekken, groot en vrij intensief zijn gekleurd. Een enkele Langhans'se reuzencel komt voor, terwijl een paar lymphocyten het beeld completeren. In de grootste gevonden longtuberkel centraal beginnende regressie zich uitend door fletser gekleurde cellen en celkernen met vager contouren.

Zuurvaste bacillen worden in grote getale in de epithelioidcellen geconstateerd. Buiten de haardjes worden zij niet aangetroffen.

Lever. Wij vinden door het gehele leverweefsel verspreid een zeer groot aantal miliaire en submiliaire haardjes. Rondom de grootste treffen we een afkapseling door bindweefsel aan, dat deels vrij veel collageen bezit, deels celrijk is en rondcellig geïnfilteerd. De jongere haardjes hebben geen of nagenoeg geen perifere bindweefselzoom. Op de allerjongste stadia na zijn de haardjes zeer scherp omschreven. Binnen de niet specifieke bindweefselkapsel van de grotere ligt een laagje epithelioidcellen, dat soms slechts uit een enkele cellaag is opgebouwd en dan direct gevolgd wordt door een verkaasd centrum, waarin wij een necrotische massa met veel kernpartikeltjes waarnemen, waartussenin meestal ook wel enkele polymorphkernige leucocyten zijn aan te treffen. De epithelioidcellen hebben een groot, met haemaluin eosine lichtroze gekleurd protoplasma-lichaam en meestal een grote blazige kern. De enkele donkerder getinte kernen ertussen zijn dikwijls ook meer of minder onregelmatig of grillig van vorm. Enkele Langhans'se reuzencellen worden aangetroffen. Het protoplasma van de epithelioidcellen heeft meestal een gevacuolariseerd aspect (vettige degeneratie).

De allerjongste stadia doen zich voor als een gewoekerd kernrijk groepje cellen afkomstig van het R.E.S. of ook wel van de adventitiae der vaten. Bij het ouder worden treedt dan een overgang in typische epithelioidcellen op. Soms zijn bij deze zeer jonge formaties ook enkele grote mononucleaire zwerfcellen betrokken. Het parenchym van de lever maakt een sterk gedegenerende indruk, waarbij het niet zelden tot karyolysis is gekomen.

In de Z.N. coupes treft ons het buitengewoon grote aantal zuurvaste staafjes, dat in de haardjes wordt aangetroffen. Ook buiten de definitief ontwikkelde haardjes zien wij niet zelden enkele losliggende bacillen in het weefsel of ook groepjes zuurvaste staafjes gefagocyteerd door enkele mesenchymcellen,

waarin wij dan de jongste stadia van de tuberkel hebben te zien.

Milt. Het gedeelte van de milt, waarin zich de twee militaire tuberkels bevinden, werd gebruikt voor het aanleggen van culturen. Uit het overige deel werden stukjes ingesloten voor histologisch onderzoek, dat de volgende bevindingen opleverde.

Het orgaan is evenals de lever dicht doorzaaid met submiliaire haardjes, waarvan wij een viertal groepen kunnen onderscheiden, namelijk:

A. Haardjes die geen verschijnselen van enige regressie vertonen.

- 1) Een deel hiervan blijkt bij kleine vergroting licht van kleur te zijn. Het betreft hier kleine scherp omschreven haardjes, waarvan het grootste deel perivasculair is gelocaliseerd en dan als een schede een centraal gelegen bloedvaatje omsluit. De vorm van de haardjes is rond of langgerekt ovaal. Soms ook vertakken zij zich met het centrale bloedvat mee. De eerste indruk is, in vergelijking met coupes van normaal eendenmiltweefsel, dat de haardjes de plaats hebben ingenomen van de miltfollikels. Zij zijn echter talrijker.

In seriecoupes kan worden vastgesteld, dat de haardjes gerangschikt zijn perifeer om de kleine en kleinste arteriën heen (respectievelijk om centraal- en penseelarteriën). De grotere arteriën zijn vrij van deze aandoening, wat ook van vele arterieele capillairen kan worden gezegd, die vanaf het centraal in het haardje gelegen bloedvaatje worden afgegeven. De brede huls van epithelioidcellen om de bovengenoemde kleine arteriën heen kan in seriecoupes over langere stukken vervolgd worden, waarbij dan ook vaak vertakkingen worden waargenomen.

De haardjes zijn vrij arm aan celkernen, die een blazig aspect hebben. Deze kernen zijn groot, doch soms zo vaag gekleurd, dat de indruk van karyolysis wordt gewekt. Een enkele maal is een deel van dit „epitheloïde” weefsel ingenomen door actiever cellen, die donkerder zijn gekleurd en waarbij de contouren veel scherper onderscheiden zijn. Een enkele maal treffen wij hier een vaatspuitje aan, terwijl enkele grote ronde zwerfcellen ook geen zeldzame bevinding zijn. Wij krijgen de indruk, dat dit meer actieve weefsel, dat zowel zijn oorsprong nam vanuit de (centrale) vaatwand, als vanuit de directe omgeving, opgevat moet worden als organiserend bindweefsel. De centraal gelegen vaatjes bezitten dikwijls een actief endotheel, waarvan de

dicht bij elkaar gelegen kernen sterk in het lumen prominieren.

De Z.N. coupes laten zien, dat in deze groep haardjes, die verreweg de meerderheid vormen, geen of slechts enkele bacillen worden gevonden.

- 2) Een andere groep haardjes, eveneens zonder regressieverschijnselen, komt slechts in gering aantal voor. Ook deze zijn scherp omschreven, meest rond van vorm. Een perivasculaire configuratie wordt hier niet aangetroffen. Het celbeeld is vrij actief. Grote ovale kernen komen hier voor, die vrij intensief van tint zijn en een scherp beeld geven. Ook liggen de kernen dicht bij elkaar dan in de haardjes van groep 1).

Er treden dikwijls syncytiale verbanden op, waardoor een dergelijk haardje er min of meer gekwabd gaat uitzien en opgebouwd is uit een aantal reuzencellen, die aan hun periferie dan enkele actief uitziende kernen bezitten. Bij nader toezien is trouwens ook bij de haardjes van groep 1 soms iets van een dergelijke configuratie te constateren.

Z.N. coupes brengen in deze intensiever gekleurde haardjes van groep 2) veel zuurvaste bacillen voor den dag.

B. Haardjes die regressieverschijnselen vertonen.

- 3) Haardjes met centrale verkazing komen slechts een enkele maal voor. Vanzelfsprekend zien wij hier geen bloedvat in het centrum. Het kernbeeld van de epithelioide cellen, die de perifere gordel vormen, is actief en het komt overeen met dat in groep 2.

Z.N. coupes tonen massa's tuberkelbacillen in deze tuberkels.

- 4) Haardjes met coagulationecrose van epithelioidcellen. Deze groep is niet zo zeldzaam. Een centraal vat komt hier niet voor. In plaats daarvan vinden wij meestal in het centrum een groep cellen met een groot, nagenoeg ongekleurd protoplasmalichaam en een flinke ovale meest wat blazige kern. Iets meer perifeer ligt in het haardje dan een donker gekleurde amorphe massa, doorgaans ringvormig om het centrum heen, soms grilliger en meer of minder in uitgebreidheid. De gecoaguleerde massa blijkt te zijn ontstaan uit epithelioidcellen. Overgangen naar de levende cel worden aangetoond.

Overigens is het haardje opgebouwd uit cellen als bij groep 1) genoemd, hoewel het ook voorkomt, dat er behalve in het centrum, practisch geen kernen meer zijn te zien. Enkele zuurvaste bacillen kunnen in de cellen, niet in de structuurloze massa, worden waargenomen.

Ook een kernrijk donker haardje van groep 3) vertoont een beginnende regressie van dit type.

Ophopingen van zwerfcellen rondom de haardjes komen in dit miltweefsel niet voor.

Ovarium. Coupes van dit orgaan geven geen bijzonderheden. De Ziehl-Neelsen coupe is negatief.

Nieren. Een enkele maal enige verkalking van tubulair epitheel zoals bij Geval I reeds beschreven is.

Resumé.

Kort samengevat werd bij geval 2 gevonden miliair tuberculose van de lever, een gegeneraliseerde tuberculeuze peritonitis en enkele haardjes in de gezwollen milt. Bovendien werden histologisch submiliaire tuberkels in de longen en in de milt gevonden. Afzettingen van uraten en histologisch ook kalkneerslagen in de nieren wezen op een gestoorde eiwitstofwisseling.

Discussie.

Pathologisch is omtrent de besmettingsweg weinig met zekerheid achteraf vast te stellen. Histologisch maken sommige haardjes in de lever de oudste indruk door de collagene bindweefselafkapseling, die hier is opgetreden, hoewel, omtrent de antedatering der milthaardjes ontbreekt ons practisch iedere aanwijzing.

Nemen wij als grootste waarschijnlijkheid aan, dat de lever-tuberculose primair was, dan zou dit voor een enterogene genese pleiten. Dat het onderzoek van het darmkanaal negatief was, behoeft allermintst verwondering te wekken, daar de darmwand door de bacillen gepasseerd kan zijn zonder dat zij in dit orgaan hun sporen hebben achtergelaten. Bovendien blijkt uit de gegevens, die de literatuur en eigen onderzoek ons verstrekten, dat het darmkanaal bij eenden weinig gevoelig is voor tuberculose. Zulks in tegenstelling tot de kip.

Derhalve kan de lever via het portale systeem wel besmet zijn. De vrij jonge tuberkels in het interstitium van de longen zijn naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van een uitzaaiing van bacillen, die in de lever in het veneuze systeem zijn terecht gekomen.

Omtrent het ontstaan van de tuberculeuze miltprocessen zijn twee verklaringen denkbaar.

De meest gangbare is wel deze, dat bacillen, die in het veneuze systeem zijn terecht gekomen, de longen hebben gepasseerd om daarna via de grote circulatie de milt te bereiken. Het

feit, dat de processen in de longen t.o.v. de milt minder in aantal en van recenter datum zijn, zou zijn verklaring dan moeten vinden in het feit, dat de milt een gevoeliger orgaan is, waar een infectie met tuberkelbacillen makkelijker aanslaat.

Wij menen echter te moeten constateren, dat hier ook de mogelijkheid van retrograde lymphstuwung in het geding zal kunnen zijn. De afvoerende lymphbanen van lever, pancreas, milt, ovarium, maag en darmen komen te zamen in een anastoserend vlechtwerk van enkele grote stammen, die uitmonden in het lendenstuk van de ductus thoracalis. Voegen wij daaraan toe, dat de lymphbanen bij vogels zeer arm aan kleppen zijn, dan is het in ons geval niet uitgesloten, dat leverlymphe zonder een enkele barrière of filter te moeten passeren door retrograde stuwung de milt kan bereiken.

Als secundaire verschijnselen troffen wij bij dit geval aan een leverruptuur en nierjicht. Dit laatste als gevolg van stofwisselingsstoornissen, het eerste werd in laatste instantie door trauma veroorzaakt (waarbij het pathologisch veranderde leverweefsel daartegenover minder resistent was).

Interessant zijn de waarnemingen, die de coupes van de milt opleveren. Het betreft hier een tuberculeus proces, dat gedeels is overwonnen, getuige het gering aantal bacillen, dat in de lichtgekleurde haardjes werd aangetroffen, het weinig actieve cel- en kernbeeld en de beginnende organisatie. Opmerkelijk is de perivasculaire localisatie, waarbij deze niet alleen optreedt op de plaats waar de centraal arteriën de miltfollikels passeren, maar tevens stroomop- en stroomafwaarts. Het volkomen intact zijn van deze kleine arterie duidt op een weinig toxisch proces, waarbij de phagocyttaire afweer voldoende is. Of de localisatie toch in eerste instantie zich beperkt heeft tot de miltfollikels om vandaar zich langs de adventitiae van centraal- en penseelarterie uit te breiden, dan wel dat direct een groter uitbreiding in de lengterichting der vaten bestond, was niet uit te maken.

De lichtgekleurde haardjes met coagulationecrose van epithelioidcellen vertoonden geen van alle een overgebleven centraal bloedvaatje. Het is waarschiijnlijk te achten, dat hier de oblitteratie van het bloedvat later tengevolge van voedingsstoornissen tot deze soort regressie mede aanleiding gaf.

In de enkele haardjes met verkazing troffen wij geen centraal bloedvaatje aan. Gezien de grotere weefseldestructie, die hier optrad, was dit overigens ook niet te verwachten.

Geval III.

Een 1½ jaar oude vrouwelijke Khaki Campbell eend werd afgemaakt in slechte toestand,

Het patholoog-anatomisch en histologisch onderzoek van het cadaver leverde de volgende gegevens op.

Sectie.

Gewicht gehele dier	1340	gram
„ hart	12.5	„
„ longen	53.5	„
„ lever	108.5	„
„ milt	2.5	„
„ nieren	27	„

Het cadaver is dat van een flinke eend, die op het laatst van het leven in zeer slechte voedingstoestand heeft verkeerd. De algemene indruk van het cadaver is die van een bleek, anaemisch dier. Ook wordt waargenomen geringe algemene hydraemie van het bindweefsel. Het best is dit te constateren aan de subcutis en de intermusculaire bindweefselsepta, doch in mindere mate ook aan het subserieuze bindweefsel van de lichaams-holten.

Het hart is goed gecontraheerd. Het hydropische subepicardiale vetweefsel past in het kader van de algemene cachexie en hydraemie.

In het caudale gedeelte van de rechter long bevinden zich twee knikkergrote spekkige knobbels, welke niet steeds scherp ten opzichte van het omgevende longweefsel zijn afgegrensd en sterk boven het oppervlak van de long prominieren. Soms heeft de overgang naar het normale luchthoudende longweefsel plaats via een haemorrhagisch gekleurd zoompje.

De eigenlijke haarden geven op sneevlakte een wit, spekkig weefsel te zien, waarin hier en daar enkele kleine dofte grijs-witte puntjes voor den dag treden. Ook in de linker long treffen wij twee dergelijke knobbels aan, één geheel craniaal gelocaliseerd en één in het midden van de ventro-laterale scherpe rand, welke laatste haard geheel overeenkomt, ook op sneevlakte, met de processen, die in de rechter long worden beschreven. De haard in het topgedeelte van de linker long blijkt op sneevlakte gezien grotendeels verkaasd te zijn.

Reeds gezien door de pleura heen valt hier de gele kleur op en op sneevlakte blijkt er van levend wit of spekkig weefsel niets meer te bekennen. De verkaasde massa is enigszins taai caoutchouc-achtig van consistentie.

Behalve het eigenlijke longweefsel blijken ook de grote bronchiën bij de processen in de ademhalingsorganen betrokken te zijn. De rechter hoofdbronchus namelijk is, in plaats van met een normaal slijmvlies, bekleed met een complex van verkaasde prominierende ulcera, die tezamen met enig afgestoten necro-

tisch verkaasd materiaal het lumen grotendeels opvullen. Peribronchiaal rondom de rechter hoofdbronchus is een woekering van ietwat grauwwit gekleurd weefsel ontstaan, waarin hier en daar enkele onregelmatige gedeelten verkaasd zijn, doch „tuberkels” worden als zodanig niet aangetroffen. De mucosazijde van het caudale gedeelte van de trachea heeft hetzelfde aspect als die aan de aansluitende rechter hoofdbronchus, langzamerhand neemt dan craniaalwaarts het aantal ulcera af. Zij doen zich dan voor als kleine prominierende knobbeltjes, die soms alleen centraal, soms geheel zijn verkaasd, en in zeldzamer gevallen een fraai hyalien aspect hebben. Het bovenste gedeelte van de trachea is vrij van dergelijke processen.

In de linker hoofdbronchus beperkt de aandoening zich tot een enkele tuberkel.

De mond- en keelholte en de slokdarm zijn niet zichtbaar afwijkend, de krop is half-, de spiermaag behoorlijk gevuld. De kliermaag geeft geen abnormaliteiten te zien.

De darmen bevatten slechts weinig, groengekleurde ingesta. Halverwege de dunne darm treffen wij in de darmwand een haardje aan ter grootte van een erwt, grijswit, iets hyalien van aspect. Duidelijke symptomen, die op regressie zouden kunnen wijzen, ontbreken, ook op de sneevlakte, die overigens in aspect met de uitwendige zijde van het haardje overeenkomt.

De serosae van de buikholte zijn glad, glanzend, vochtig en doorschijnend. Enkele kleine nauwelijks macroscopisch waarneembare hyaliene tuberkels worden gevonden op het mesenterium, het mesometrium en in de wand van de thoraco-cervicale luchtzak.

In de buikholte bevinden zich grote gelatineuze vormsels, die beschouwd werden als gecoaguleerd transsudaat en die als zodanig het beeld van hydraemie nog completeerden.

De lever is sterk vergroot, geelbruin van kleur en over het algemeen bleek van tint, hoewel lichtere en donkerder gedeelten elkaar afwisselen en daardoor het orgaan een ietwat bont aspect verlenen.

Een aantal van vier, ruim knikkergrote, ronde knobbels zijn over de lever verdeeld. Waar deze boven de oppervlakte van de omgeving prominieren, is de Glisson'se kapsel van de lever bedekt met een dikke laag fibrine. Aan de periferie van de grote haarden worden dikwijls, ook op sneevlakte, kleine ronde „resorptietuberkels” gezien, die uit wit hyalien weefsel zijn opgebouwd. Ditzelfde witte, ietwat hyaliene weefsel vormde de perifere zône van de grote haarden, die in het centrum een verkaasde, geelwitte tot dikwijls krijtwitte necrotische substantie bevatten. Verkalkingsprocessen kunnen bij de sectie niet worden aangetoond. Naast deze grote haarden worden ook enkele kleine

waargenomen, die soms iets boven de oppervlakte van de lever prominieren, weinig scherp omschreven zijn en grijswit van kleur, zonder een hyalien aspect te vertonen. Waar de sneevlakte van de lever niet door deze haarden wordt ingenomen, vertoont zij talloze nauwelijks waarneembare grijswitte puntjes of vlekjes, die de verdenking van miliaire tot submiliaire processen wekken.

De consistentie van de lever is zeer bros.

In het pancreas bevindt zich een fraaie hyaliene tuberkel, die een dofwit necrotisch centrum bezit.

De nieren zijn gezwollen en bleek van tint.

Het ovarium verkeert in rusttoestand en geeft verder enkele kleine geschrompelde necrotische follikels te zien.

De overige gedeelten van het urogenitaal apparaat zijn normaal.

De milt is behoorlijk vergroot en heeft ongeveer de afmeting van een klein okkernoot, die dan wat afgeplat is. De kleur van dit orgaan is normaal bruinrood, de consistentie echter week. Een tweetal hardjes wordt in de milt aangetoond, de éne ter grootte van een erwt, prominierend boven de omgeving, hyalien van aspect met centraal dofwitte plekjes, die op regressie duiden, de andere veel kleiner, grijswit van kleur, iets hyalien, in geringe mate prominierend en egaal van sneevlakte.

Van het beenmerg kan nog vermeld worden, dat hierin geen afwijkende gedeelten voorkomen. De diaphysen van de beide femurs bestaan uit bruinrood gekleurd hard (spongieus) been, met slechts op een enkele plaats een streepje week, bruinrood beenmerg. Rood beenmerg wordt ook gevonden in het loopbeen en de eerste geledingen van de voet, waaruit, gezien de leeftijd van het dier, tot een zekere activering van het myeloïde apparaat wordt besloten.

Histologisch onderzoek.

L o n g e n. In een deel van het preparaat komt de gekwabde bouw van het longweefsel duidelijk voor de dag. De grote tuberculeuze processen, die in dit weefsel gelegen zijn, beperken zich soms tot de grens van een dergelijk kwabje. De haarden zijn opgebouwd uit afzonderlijke kleine hardjes, die uit epithelioidcellen zijn gevormd en onderling door actief en vrij sterk geïnfilteerd bindweefsel zijn gescheiden. Soms zijn ze scherp begrensd, soms is de overgang naar de niet specifieke zône minder duidelijk.

De eigenlijke epithelioidcelhaardjes bestaan uit cellen met een grote lap lichtroze gekleurd protoplasma en een grote blazige kern met een licht chromatinenetwerk. In het centrum van de haardjes komen veelvuldig regressieverschijnselen voor in de

vorm van verkazing. De gevormde kaasmassa is hier rijk aan kernpartikels. Vrij duidelijk komt bij deze verkazing voor den dag, dat polynucleaire leucocyten daarbij een rol spelen. Deze cellen zijn namelijk in dit praeparaat nogal rood getint en daarvoor beter dan gewoonlijk in het weefsel te onderscheiden.

Soms komt de regressie voor den dag door de waarneming van gedegenereerde celtypen, die pathologisch vervet zijn. In haemaluin-eosinecoupes is dit vet niet meer aanwezig tengevolge van de behandeling van het weefsel, waardoor de cellen hier dan een gevacuolariseerd aspect hebben. In coupes speciaal op vet gekleurd met Sudan III zijn practisch alle epithelioidcelhaardjes fraai in hun geheel oranje gekleurd. Bij enkele grote verkaasde haarden is rondom de necrotische massa een aantal „foreign-body” reuzencellen gerangschikt.

Enkele kwabjes, die in hun perifere gedeelten tuberculeuze processen bevatten, geven centraal verkalking van de capillair wanden te zien.

Wij merkten reeds op, dat de afzonderlijke epithelioidcelhaardjes en haarden onderling gescheiden zijn door bindweefsel. Dit gewoekerde bindweefsel bevat veel fibroblasten, histiocyten, soms vaatspruiten. Bovendien is het sterk geïnfiltreerd door allerlei bloedcellen, waarbij de grote mononucleaire elementen de hoofdrol spelen. De capillairen en kleine bloedvaatjes, die in dit gebied worden gevonden, zijn soms volgepropt met grote rondcellen, die naast een ronde kern een groot, sterk basisch gekleurd protoplasma bezitten.

Enkele grote luchtgangen, grenzend aan de tuberculeuze haarden, zijn gevuld met afgestoten epitheelcellen.

Z.N. coupes tonen een grote massa zuurvaste bacillen aan, practisch uitsluitend gelocaliseerd in de epithelioidcellen en eventueel in de verkaasde massa.

Trachea. In de mucosa en submucosa van dit orgaan treffen wij uitgebreide tuberculeuze woekeringen aan, deels gevormd door specifiek epithelioidcelweefsel, deels door begeleidend perifocaal actief en geïnfiltreerd bindweefsel. Grote verkaasde haarden zijn tevens waar te nemen. Deels bevatten deze veel kernrestanten en een aantal polynucleaire leucocyten, deels is de verkaasde massa in oudere stadia reeds min of meer compact homogeen van aspect geworden. Op enkele plaatsen zien wij geringe verkalking. Het plaatselijke trachea epitheel is tengevolge van de ontstekingsprocessen deels verdwenen. Op andere plekken zien wij daarentegen juist hyperplasie.

Darm. Ook van het haardje, dat bij de sectie in de darmmucosa is aangetroffen, worden coupes gemaakt, die het volgende te zien geven:

Het haardje heeft de muscularis en mucosa ter plaatse geheel verdrongen. Het bestaat, voor zover het perifere gedeelte betreft, uit collageen bindweefsel, dat gering rondcellig geïnfilteerd is. Centraal bevinden zich in de eerste plaats grote verkaasde haarden met veel kerndetritus, omgeven door epithelioidcellen of door actief en geïnfilteerd bindweefsel. Ook komen enkele kleine epithelioidceltuberkels voor in de binnenste lagen van de kapsel. In de tweede plaats worden binnen de collageene bindweefselkapsel weefselpartijen aangetroffen met een ander aspect, dat een ouder en practisch geheel tot rust gekomen stadium voorstelt. Hier treffen wij een homogene massa aan, waarin geen kernrestanten meer te zien zijn en dat in kwabjes is verdeeld door strengen van levend weefsel, in casu bindweefsel, dat een weinig actieve indruk maakt, niet geïnfilteerd is, doch evenmin collageene vezelen bevat. In de genoemde homogene massa blijken na kleuring van het materiaal volgens Ziehl-Neelsen nagenoeg geen tuberkelbacillen voor te komen, in tegenstelling met de eerstgenoemde verkaasde haarden en het epithelioidweefsel, dat massa's zuurvaste staafjes bevat.

De jongere en oudere necrotische gedeelten of beter gezegd de meer actieve en de tot rust gekomen partijen liggen vrij grillig door elkaar.

L e v e r. De levercelbalken zijn atrophisch en liggen ver uit elkaar. De parenchymcellen hebben een gedegeneerd aspect. Hun protoplasma heeft een schuimige structuur en dikwijls treffen wij verschijnselen van karyolysis aan.

Tussen de levercelbalken en de aangrenzende capillairen ligt overal een brede zoom lichtroze gekleurd amyloid, dat een ietwat fibrinoïde structuur heeft en zich in coupes, die met gentiaanviolet zijn behandeld, meta-chromatisch kleurt. Rondom de galgangen en grote bloedvaten treffen wij niet zelden plaatselijk infiltraten met rondcellen aan.

Een grote tuberculeuze haard is in één der coupes zichtbaar. Voor het grootste deel bestaat zij uit perifocaal bindweefsel, dat vrij veel collageene vezelen bevat naast infiltratie van zwerfcellen, diffuus of ook wel haardsgewijs. Vooral grote rondkernige cellen met een sterk basophiel protoplasma treden hier weer op de voorgrond. Perifeer, nabij het niet tuberculeuze leverweefsel, komen zo nu en dan gewoekerde galgangetjes voor den dag.

Centraal liggen enkele grote verkaasde haarden, die zich met haemaluin-eosine rood kleuren met uitzondering van soms nog resterende kernpartikels, die donker zijn getint.

Quantitatief speelt hier het epithelioidweefsel geen grote

rol. Het beperkt zich tot enkele randjes langs de necrosehaarden en enkele ronde resorptietuberkels daar dicht aan grenzend.

Zuurvaste bacillen worden met de Ziehl-Neelsen kleuring slechts in de verkaasde haarden en in de aanwezige epithelioid cellen aangetoond.

Milt. De coupes van de milt tonen ons een celrijk weefsel met veel lymphocyten, grote rondcellen en reticulumcellen, dat zich echter van het normale reeds hierdoor onderscheidt, doordat het percentage grote rondcellen veel hoger is dan gebruikelijk. Ook worden op verschillende plaatsen vaatspruiten gevonden, die al evenmin in het normale beeld passen. Follikels en kiemcentra zijn als zodanig niet in de coupes te onderkennen. De oorzaak van deze veranderingen is hier te vinden in een vrij diffuus door de milt verspreide tuberculeuze aandoening. Gewoekerde cellen, van het reticulum afkomstig, vinden wij, soms als mooie ronde haardjes bij elkaar liggen, soms meer diffuus verspreid door het gehele miltweefsel heen. Soms lijken deze cellen op epithelioidcellen; meestal echter was het kern- en celbeeld weinig specifiek. Daarnaast bevindt zich in de coupes nog een grotere goeddeels verkaasde haard perifeer deels begrensd door een laagje epithelioidcellen, deels door niet specifiek gewoekerd bindweefsel, dat vrij sterk rondcellig geïnfilteerd is. In dit perifocale gewoekerde bindweefsel liggen min of meer circulair om de haard heen gerangschikt enkele brokken necrotisch homogeen lichtrood gekleurd materiaal z.g. „koud” ingebed. Waarschijnlijk is dit materiaal wel te beschouwen als een restant van een oorspronkelijk verkaasd resorptief haardje.

Daarnaast zien wij in dit grensgebied ook hier en daar nog wat epithelioidcelhaardjes, die deels echter een coagulatie-necrose ondergaan. Bacillen treffen wij in Z.N. coupes slechts in het randgebied van de grote haarden aan, doch ook daar slechts spaarzaam en weinig intensief, korrelig gekleurd.

Resumé.

Samenvattend toonden wij bij het postmortale onderzoek in geval III aan: Algehele cachexie en hydraemie. Chronische tuberculose van longen bronchiën en trachea. Enkele miliaire tuberkels in de thoracocervicale luchtzak, op het peritoneum, een grotere in de pancreas en een klein darmprocesje. Enkele haarden werden ook in de milt en in de lever aangetroffen, terwijl een sterke leveramyloidose bestond. In de longen zagen wij verkalking van capillair endothelien.

Discussie.

Omtrent de pathogenese van het proces geven de gevonden afwijkingen hoegenaamd geen enkele aanwijzing. Microscopisch geeft het darmprocesje met zijn sterke collagene afkapseling de indruk het oudst te zijn, wat dan een enterogene infectie zou suggereren. Daar is echter in de eerste plaats tegenover op te merken, dat ook epitheelwoekeringen, zoals wij bij de trachea beschreven, als regel resultaat van een zeer chronisch proces zijn.

In de tweede plaats is het niet onaannemelijk, dat het darmproces slechts daarom een oude indruk geeft, omdat het reeds na geringe uitbreiding tot rust is gekomen, terwijl daarentegen in de ademhalingsorganen het proces zich sterk uitbreidde.

Wel kunnen wij concluderen, dat wij bij deze eend met een chronisch verloop van het ziekteproces hebben te doen gehad en dat naar alle waarschijnlijkheid ettelijke maanden met de ontwikkeling van dit geval van tuberculose gemoeid zijn geweest.

Histologisch verdienen die beelden in het bijzonder de aandacht, waar wij zien, dat een oorspronkelijk aanwezig verkazend proces tot rust komt (darm en lever!). Er treedt dan een homogenisatie van de kaasmassa op, de epithelioidcellen verdwijnen evenals de tuberkelbacillen en ook het perifocale actieve bindweefsel komt tot rust, zodat ten slotte de necrotische massa z.g. „koud” in het bindweefsel komt te liggen.

Geval IV.

Een ruim 1½-jarige Khaki Campbelleend vertoonde klinisch sterke vermagering. Het betrof hier uitgedrukt in de term, die eendenhouders daarvoor bezigen, een z.g. „gaper”. Dit wil zeggen, dat het dier niet meer kwaakte, maar met wijd geopende bek op zijn tijd slechts een hees, enigszins blazend geluid voortbracht. Het spreekt vanzelf, dat onze aandacht hierdoor gevestigd werd op het stemorgaan van dit dier, dat, zoals verderop blijken zal, dan ook sterke pathologische afwijkingen te zien gaf.

Het dier werd gedood door het torderen van de hals. Het postmortale onderzoek leverde ons de hierna volgende bevindingen.

Sectie.

Gewicht van het dier 1350 gram

„ hart	11	„
„ longen	34	„
„ lever	117	„
„ milt	13.7	„
„ nieren	20.2	„

Het cadaver is dat van een eend in vrij slechte voedingstoestand. Bij de uitwendige inspectie werd rondom de ooghoeken enig ingedroogd secretum aangetroffen.

Het hart is goed gecontraheerd. Op de septumwand van de rechter kamer van het hart bevindt zich subendocardiaal een groepje hyaliene knobbeltjes, elk op zichzelf niet groter dan een speldeknoop. Macroscopisch zijn deze woekeringen niet goed te interpreteren. De kleur is helderder dan van de tuberkels, die nader op andere plaatsen in het organisme van deze eend zullen worden beschreven. Er is hier ook geen spoor van centrale regressie aantoonbaar. Het histologisch onderzoek moet hier eerst nadere gegevens verstrekken voor een conclusie is te trekken.

Zeër sterk is het ademhalingsapparaat van deze eend aangetast. Twee grote spekkige knobbels, die op sneevlakte grotendeels dofgeel, verkaasd, blijken te zijn, vinden wij in de craniale top van de rechter long en in het midden van de scherpe rand van de linker long. De laatste is weinig scherp omschreven, en gaat geleidelijk over in het normale luchthoudende longweefsel via een donkere vochtige vrij volumineuze randzône.

De beide haarden in de top van de rechter long hebben een eigenaardige streepsgewijze structuur. Zij hebben hun uitbreiding kennelijk te danken aan een voortschrijding van het proces langs de luchtwegen. Sterker geprononceerd nog komt de aërogene uitbreiding voor den dag bij ontstekingsprocessen, die wij waarnemen op de ventrale vlakte van de rechter long. Hier zien wij vlak onder de pleura bronchiën verlopen met een dikke wand, die soms uit ietwat spekkig weefsel is gevormd, doch meestal grotendeels verkaasd is. Het omringende longweefsel is hier veelal sterk geïnfilteerd, vochtig, volumineus, grauwrood en donker van tint, terwijl de consistentie vaster is dan die van normaal longweefsel.

In elk der beide longhelften komen tevens nog een viertal kleinere haarden voor, alle dorsaal en vrij oppervlakkig in het longweefsel gelegen, ter grootte van een halve erwt en spekkig van consistentie. Op sneevlakte blijkt in deze kleinere haarden slechts weinig regressie te vinden te zijn.

Behalve de longen zijn ook andere gedeelten van het ademhalingsapparaat betrokken bij de tuberculeuze aandoening der luchtwegen.

Zo blijkt de rechter hoofdbronchus geheel opgevuld te zijn met een, gedeeltelijk verweekte, kaasmassa, terwijl het slijmvlies veranderd is in een ulcererend oppervlak.

Craniaalwaarts in het caudale deel van de trachea en eveneens in de linker hoofdbronchus wordt het proces minder intensief en doet zich daar voor in de vorm van kleine ulcera, die

dikwijls een omwalde rand van spekkig hyalienweefsel bezitten. De jongere vormen brengen het tot submuceus of intramuceus gelegen kleine hyaliene tuberkels, waarin nog geen regressie is opgetreden. In het bovenste gedeelte van de trachea zien wij hun aantal geleidelijk verminderen, zodat ten slotte het bovenste derde deel van de luchtpijp het gewone normale aspect vertoont.

Als derde deel van het ademhalingsapparaat, dat bij de sectie afwijkingen vertoont, kunnen wij hier de luchtzakken noemen. De linker postthoracale luchtzak bezit namelijk op de laterale wand een aantal kleine spekkige woekeringen, die voor een deel verkaasd zijn. In het caudale deel van deze luchtzak bestaat de wand uit gering granulerend en deels verkaasd weefsel. Sterker aangetast nog is de rechter middelste thoracale luchtzak. De wand van dit orgaan is sterk verdikt (tot ongeveer 1 mm). De binnenbekleding is deels glad, deels ruw gegranuleerd. Verkaasd necrotisch materiaal heeft het lumen geheel opgevuld en maakt contact met de inhoud van de rechter hoofdbronchus.

Het digestieapparaat is weinig veranderd. De maag is goed gevuld, slokdarm en krop zijn leeg. Het darmkanaal heeft een quantitatief normale vulling het grijsgroene ingesta. Op één der blindedarmen treffen wij een erwtgroot knobbeltje aan, dat met een klein gedeelte van het mesenterium is vergroeid. Het bestaat uit een wit bindweefselkapseltje, dat aan de binnenzijde ruw gegranuleerd is. Hyalien spekkig weefsel of miliaire tuberkels zien wij hier niet. Het lumen bevat verkaasd materiaal. Halverwege het lumen zien wij nog een bijzonderheid. De darmserosa is daar aan één zijde vervangen door een kapje van gewoekerd weefsel, dat aan de oppervlakte korrelig van structuur is en opgebouwd uit min of meer hyalien weefsel. Een typische tuberkelstructuur ontbreekt evenzeer als regressieverschijnselen.

De lever is sterk vergroot, gezwollen. Op een geelbruin fond plaatselijk wisselend donkerder of lichter, zien wij door de Glissonsche kapsel heen de gehele oppervlakte besprenkeld met vele fijne grijsgele vlekjes, soms nauwelijks met het ongewapende oog zichtbaar. Zij prominieren niet boven de omgeving. De ietwat gewolkte snee vlakte van het orgaan heeft hetzelfde aspect, hoewel de contrasten hier minder scherp zijn. De consistentie van het orgaan is bros.

Ook de milt is sterk in volume toegenomen en heeft ongeveer de grootte van een kastanje gekregen. Daarbij is de kleur bruinrood en de consistentie van de pulpa week. Er bevinden zich in dit orgaan vele harde prominierende knobbels, de grootste van de afmeting van een knikker, de kleinste speldeknoopgroot. De vorm van deze haarden moet onregelmatig genoemd worden. Een gedeelte van hen bestaat uit wit spekkig weefsel, waarin

op de sneevlakte zich dofgele plekjes aan ons voordoen, anderen daarentegen hebben een meer egaal grijsgeel aspect. Een perifere donker hyaliene of roodgekleurde zône is soms te vinden, die dan geleidelijk in het omringende, normale, miltweefsel overgaat. De grootste haarden blijken na insnijding centraal voor een belangrijk deel uit droog necrotisch weefsel te bestaan. Een enkele maal zien wij op of in de wanden de typische resorptief tuberkels.

De overige organen zijn normaal. Ook in het beenmerg, dat in al onze gevallen steeds nauwkeurig onderzocht werd, zijn nergens de sporen van de tuberkelbacil aanwezig.

In het vetweefsel van de subcutis van de hals worden enkele thymusklierpakketten aangetoond, die meestal bij eenden van deze leeftijd verdwenen zijn.

Histologisch onderzoek.

Hartspier. De subendocardiale woekeringen, die wij bij de sectie waarnamen, blijken histologisch gevormd te zijn uit losmazig bindweefsel, dat naast een dicht netwerk van dunne collagene vezelen weinig cellernen laat zien. De overgang naar het spierweefsel is meestal geleidelijk. Vermoedelijk zien wij hier de residuën van een oud ontstekingsprocesje. Omtrent de aetiologie daarvan tasten wij in het duister. Volledigheidshalve wordt nog een aantal coupes volgens Ziehl-Neelsen gekleurd, zuurvaste bacillen worden daarin microscopisch niet gevonden.

Longen. Een viertal stukjes pathologisch veranderd longweefsel van verschillende plaatsen worden genomen voor het vervaardigen van coupes.

Microscopisch is de aard en structuur van de weefselveranderingen vrijwel overal gelijk, zodat wij de veranderingen in het longweefsel hier niet afzonderlijk voor de macroscopische localisaties behoeven te beschrijven.

Voor zover wij nog niet met uitgebreide verkazingen te doen hebben, maar, althans in hoofdzaak, met levend weefsel, valt met zwakke vergroting reeds direct de haardgewijze bouw van de tuberculeuze processen op. In wezen zijn uitgebreide stukken longweefsel veranderd in complexen van hardjes, die onderling door een „stroma” van meestal smalle stroken actief en geïnfilteerd bindweefsel zijn gescheiden, welk weefsel in de perifere gedeelten grotere uitbreiding verkrijgt.

De hardjes, die meestal dicht op elkaar liggen, hebben ongeveer een middellijn van 100—200 micron. Zij zijn meestal langgerekt van vorm. Aan de hand van seriecoupes, die gesneden worden, kan worden aangetoond, dat deze hardjes soms een sterke uitbreiding in de lengterichting hebben, zich ook dikwijls

vertakken en wel in het lumen van de luchtgangen. Soms ook is dit fraai te demonstreren doordat het langgerekte haardje aan weerszijden begrensd is door de muscularis mucosae (of de restanten daarvan) van het oorspronkelijke luchtvat.

Terloops zij opgemerkt, dat wij een analogon kennen bij de longtuberculose bij het paard, die eveneens zeer productief van karakter is. Nieberle spreekt hier van een granulerende pneumonie. Ook hier kunnen de epithelioide cellen reeds spoedig de alveolen ingroeien en zich verder uitbreiden in het lumen van alveolen en bronchioli.

Wat de meer gedetailleerde structuur van de haardjes betreft, zij het volgende opgemerkt: Zij worden gevormd door epithelioidcellen, die een grote lap meest lichtrose protoplasma bezitten. Bijgevolg liggen de kernen hier ver uit elkaar. Deze kernen zijn als gewoonlijk groot en blazig van aspect door het lichte chromatinenetwerk, dat hier voorkomt. De vorm is in den regel ovaal rond. Soms onregelmatig, wat over 't algemeen dan gepaard gaat met een intensievere kleuring door de haemaluin. Ook gezwollen capillairendotheliën zijn soms nog vaag in de haardjes aan te treffen. Rode bloedcellen vinden wij er niet in. In het haardje zelf komen slechts weinig zwerfcellen voor, althans wanneer nog geen centrale regressie is opgetreden. In de grotere haardjes namelijk begint in het centrum dikwijls de verkazing en hierbij spelen doorgaans een groter of kleiner aantal polynucleaire leucocyten mede een rol.

Degeneratieverschijnselen van epithelioidcellen, waarbij deze een gevacuolariseerd aspect verkrijgen door de optredende vervetting, zijn geen zeldzaamheid. Verkazing behoeft hiermede allerminst gepaard te gaan.

Het stroma tussen de haardjes in wordt gevormd door zeer actief bindweefsel, dat bestaat uit een bonte mengeling van histiocyten, gewoekerde endothelien, vaatspruiten fibroblasten en zwerfcellen. In de laatste groep treffen wij lymphocyten, vrij veel polymorphkernige leucocyten, maar vooral veel grote monocucleaire cellen aan. De laatsten hebben een sterk basophil protoplasma en een donkere ronde kern. Wij willen hier in het midden laten of deze cellen alle te beschouwen zijn als witte bloedcellen en door exsudatie op hun plaats zijn terecht gekomen, dan wel dat zij lokaal uit bindweefselementen, b.v. histiocyten, zijn gevormd. Vermoedelijk zal zowel het een als het ander een rol spelen. In elk geval wijzen kerndelingsfiguren op een vermeerdering ter plaatse.

De perivasculaire gebieden hebben de voorkeur bij de rondcelinfiltraties. In zeldzamer gevallen zien wij een submuceuze ophoping van deze cellen.

Ook de grotere luchtwegen zijn deels, in de omgeving van de

haarden, in het proces betrokken. Soms uit zich dit door een submuceuze haard, voor een groter of kleiner deel uit specifieke epithelioidcellen bestaande. Soms ook zien wij de beelden van de catarrhale bronchitis, waarbij epitheelceldesquamatie optreedt.

Enkele waargenomen afzonderlijke gebieden dienen apart vermeld te worden. Het proces maakt hier een rustiger, ouder indruk.

Ook hier weer het stroma, dat in dit geval quantitatief overheerst. Naast infiltratie met allerhande zwerfcellen, doch vooral grote rondcellen is hier ook reeds van enige collageenvorming sprake.

In dit stroma ingebed liggen in de eerste plaats groepen epithelioidcellen, die echter vrij sterk gedegeneerd zijn. Hun kernen zijn veelal pycnotisch en het protoplasma is sterk vervet. Perifeer om deze groepjes heen liggen nog al wat rondcellen.

In de tweede plaats treffen wij er verkaasde haardjes in aan, die echter niet omgeven zijn door epithelioidcellen, doch perifeer bestaan uit homogeen, rood gekleurd necrotisch materiaal, dat geen duidelijke cel- of kernresten meer bevat.

Als laatste bijzonderheid liggen in het stroma, het perifocale bindweefsel, afzonderlijke brokken van ditzelfde homogeen rood gekleurde necrotische materiaal, zonder dat hierop door de omgeving hoegenaamd gereageerd wordt. Op één plaats is dit materiaal typisch perivasculaair gerangschikt. De Ziehl-Neelsen coupes geven hier aan, dat in deze necrotische substantie geen bacillen voorkomen.

Verder worden tuberkelbacillen overal in massa's aangetoond in het epithelioide weefsel (al of niet verkaasd) en slechts sporadisch in het perifocale geïnfilterde bindweefsel daaromheen.

Luchtzakwand. De wand van de middelste thoracale luchtzak geeft oude veranderingen te zien en is opgebouwd uit geïnfilterd bindweefsel, dat reeds vrij veel collageen bevat. Epithelioidcelhaarden treffen wij er niet in aan, wel nabij het lumen, een enkele grote verkaasde haard, die omgeven wordt door een krans van „foreign-body” reuzencellen. In deze haard zijn nog de meeste bacillen te vinden, hoewel ook hier niet in een dergelijke hoeveelheid als wij gewend zijn. De bindweefselkapsel daarentegen bevat slechts hier en daar een enkele bacil.

Darmkanaal. Het bij de sectie gevonden subsereuze darmabcesje van de blindedarm bestaat uit een dikke wand van hard collageen bindweefsel, dat slechts nabij het lumen infiltratie vertoont, voornamelijk door grote rondcellen. Hiertussen in ligt soms een enkele Langhans'se reuzencel. Het lumen bevat een verkaasde massa, die grotendeels homogeen van kleur

is en dan geen cel- of kernresten bevat. Rondom het lumen een haag van „foreign-body” reuzencellen, die dikwijls sterk zijn gedegeneerd, vervet en soms ook kerndetritus in plaats van kernen bevatten.

Ondanks meermalen herhaalde pogingen om in dit procesje tuberkelbacillen aan te tonen, lukte dit niet.

Het gewoekerde weefsel, dat halverwege het ileum was geconstateerd, blijkt histologisch niet van tuberculeuzen aard te zijn. Het is een rond knobbeltje, dat met het lumen van de darm in verbinding staat. De buitenste laag bestaat uit glad spierweefsel. Meer naar het lumen toe wordt lymphoidweefsel aangetroffen, waarin enkele klierbuizen liggen. Collageen weefsel is practisch afwezig. Zeer waarschijnlijk hebben wij hier met een vormingsanomalie te doen. Ten overvloede hebben wij verschillende Ziehl-Neelsen coupes van dit gebied doorgezien, die echter alle negatief waren.

Lever. De levercelbalkjes zijn klein en atrophisch en liggen ver uit elkaar. Tevens zijn de leverparenchymcellen zelf gedegeneerd, wat blijkt uit veranderingen aan het protoplasma, dat een schuimig aspect heeft en uit het beeld van de kernen, die dikwijls karyolytisch zijn. Tussen de capillairen en de parenchymcellen ligt een amorphe structuurloze massa, die zich met gentiaanviolet metachromatisch kleurt. Wij hebben hier dus te doen met een amyloidlever.

Tuberculeuze veranderingen zien wij in dit orgaan niet. Wel treden dikwijls cellige infiltraties op, die voor het grootste deel bestaan uit grote rondcellen. Een deel er van is beladen met galpigment.

In Ziehl-Neelsen coupes worden geen tuberkelbacillen aangetoond.

Milt. Normaal miltweefsel is practisch nergens meer te ontdekken. Het orgaan bestaat uit een complex van grote verkaasde haarden, die omgeven zijn, of door niet specifiek bindweefsel, of door epithelioidcellen, welke laatste dan echter meestal necrotisch, geocoaguleerd zijn. Ook in 't tussen de haarden gelegen „stroma” vinden wij dikwijls dit geocoaguleerde materiaal, waarin dan dikwijls nog de structuur der oorspronkelijke tuberkel te herkennen is. Veelal bevinden zich in deze necrosehaarden langgerekte lacunes, waarin dan enkele vitale kernen gekleurd zijn. Ook bij de grote haarden treedt dit op.

Soms zien wij nog wat vitaal epithelioid weefsel overgeble-

ven. Het stroma bevat veel collageen. Soms zet zich dit ook af in het necrotische weefsel, zodat wij overgangen te zien krijgen tussen de gecoaguleerde massa en de intercellulaire collageene substantie. De processen in de milt blijken zeer arm aan bacillen te zijn. De meeste zien wij nog in de randgebieden der verkaasde haarden. Cellige infiltraten ontbreken nagenoeg geheel in dit orgaan.

Nieren, Schildklier en Pancreas worden ook histologisch onderzocht doch tonen geen bijzonderheden.

De Ziehl-Neelsen coupes van deze organen zijn alle negatief.

Resumé.

Geval IV gaf te zien chronische tuberculose van longen, bronchiën en trachea, chronische tuberculose van een luchtzak, van de milt, een oud hardje in één der blindedarmen en lever-amyloidose.

Discussie.

Als porte d'entrée komen hier in aanmerking het ademhalingsapparaat of de darm. Weliswaar konden in het eerder genoemde subserieuze darmprocesje geen tuberkelbacillen worden aangetoond, doch de histologische bouw wijst hier met grote zekerheid op een aandoening, die van tuberculeuze aard is, zodat wij de diagnose wel als vaststaand kunnen beschouwen.

Ontegenzeggelijk lijkt dit hardje oppervlakkig beschouwd door de aanwezige sterke collageenvorming het oudste proces. Dit zou dan pleiten voor een enterogene infectie. Er zijn hier tegen echter een tweetal bezwaren in te brengen. In de eerste plaats namelijk is het ontstekingsproces in de darmwand als practisch genezen te beschouwen. Het proces breidde zich weinig uit en was hier zeer goedaardig van karakter. Het ligt voor de hand, dat hierdoor spoedig een sterke afkapseling kon plaats vinden, die tot een toestand van rustend collageen bindweefsel leidde.

Anders staat het in de ademhalingsorganen, waar het proces zich weliswaar langzaam, doch voortdurend uitbreidde. De mogelijkheid tot afkapseling was hier derhalve aanmerkelijk geringer, wat resulteert in een minder rustig histologisch beeld.

Verder is ook moeilijk verklaarbaar waarom, aangenomen dat de infectie enterogeen is ontstaan, de lever geen tuberculeuze veranderingen vertoonde. Wij weten, dat dit orgaan in normale toestand zeer gevoelig is voor een infectie met tuberkelbacillen. Nemen wij de tuberculose van het respiratie-apparaat als primaire aandoening, dan blijft het feit bestaan, dat wij te doen

hebben gehad met haematogene verspreiding van bacillen, gelet op de (belangrijke) milttuberculose. Ook de levercapillairen zullen stellig herhaaldelijk door tuberkelbacillen zijn gepasseerd. Het is echter zeer goed in te denken, dat op die tijdstippen reeds een leveramyloidose bestond en dat deze verandering van het leverweefsel het orgaan minder vatbaar maakte voor tuberculose of anders gezegd, dat de tuberkelbacillen hier een minder goede voedingsbodem aantroffen.

Inderdaad bleek ons, dat de tot dusver waargenomen gevallen van leveramyloidose nooit gepaard gingen met actieve lever-tuberculose. Werden naast veranderingen door amyloid tuberkels aangetroffen, dan waren deze steeds oud, rustend van karakter of jong, maar weinig floride.

De beide mogelijkheden, enterogene of aërogene besmetting, blijven dus open staan. Wij zijn echter van mening, dat de aërogene besmetting het meest ongedwongen te verdedigen is.

Typierend voor de longprocessen bij dit geval was zowel macroscopisch als microscopisch de opvallende aërogene verspreiding van het type van de granulerende pneumonie. Wij zien histologisch hier de phagocytair reactie een eerste rol spelen, wat op een weinig toxisch proces duidt. Toch treedt wel een insufficiëntie op in dien zin, dat het locale afweermechanisme niet afdoende is en exsudatie van leucocyten te hulp wordt geroepen.

Ook de aërogene verspreiding wijst op een langzame, slepende weinig toxische ontsteking. Wij hebben hier stellig te doen met een proces, dat reeds vele maanden bestond.

Een volgende bijzonderheid, eveneens in coupes van pathologisch veranderd longweefsel waargenomen, betreffen de mogelijke eindstadia van een tuberculeuze haard.

Wij zien namelijk op verschillende plaatsen restanten van verkaasde massa's, die geen tuberkelbacillen meer bevatten, evenmin omgeven zijn door epithelioidweefsel en zich voordoen als homogeen gekleurde structuurloze brokken, die „koud” in het omringende granulatiweefsel zijn ingebed. Dit granulatiweefsel zelf gaat meer en meer collagene vezelen bevatten naast geringer celrijkdom en nadert daardoor het stadium van rustend collageen bindweefsel. Resorptiepogingen door „foreign-body” reuzencellen, zoals wij bij het darmhaardje waargenomen hebben, treden hier blijkbaar niet of niet meer op.

Geval V.

Een ongeveer 10 maanden oude vrouwelijke Khaki Campbell eend was de natuurlijke dood gestorven en werd ter onderzoek opgezonden. Hierbij bleek het volgende:

Sectie.

Gewicht gehele dier	1200	gram
„ hart	8	„
„ longen	21.5	„
„ lever	70	„
„ milt	1.1	„
„ nieren	123	„

Het cadaver is dat van een eend, die op het laatst van het leven in slechte voedingstoestand verkeerde.

Het hart is slechts matig gecontraheerd, doch vertoont overigens geen afwijkingen. In beide longhelften vinden wij een gering aantal haardjes ter grootte van een erwt, soms wat kleiner. Deze vormsels prominieren boven het oppervlak van de omgeving en zijn geelgrijs van kleur. De vorm is nagenoeg rond. De overgang naar het normale luchthoudende longweefsel vindt plaats via een smal, vrij scherp omschreven, donker roodbruin glanzend zoompje. Voor zover macroscopisch waarneembaar zijn de haarden in hun geheel verkaasd.

In de caudale top van de rechter longhelft heeft zich een soortgelijke, doch ietwat grotere haard gelocaliseerd, die aan zijn periferie in het bezit is van enkele resorptietuberkeltjes en zich craniaalwaarts uitbreidt door de luchtgangen. Rondom deze haard treffen wij een zone longweefsel aan, die deels atelectase, deels oedeem geeft te zien. Bij wijze van pendant is ook in de caudale top van de linker longhelft een haardje aan te tonen, dat door een brede, maar ten opzichte van het normale weefsel scherp afgegrensde zoom van donker, volumineus, vochtig en glanzend longweefsel omgeven wordt.

De voorste luchtwegen zijn evenals de luchtzakken normaal te noemen.

Volgt dan de bespreking van het digestieapparaat.

De mond-keelholte en de slokdarm geven hier geen afwijkingen te zien. Daarentegen komen vele kleine oppervlakkige gele necroseplekjes voor in de kliermaag, waarvan de aard voorlopig bij de sectie niet duidelijk is. Beter te interpreteren zijn de veranderingen, die in de spiermaag zijn teweeggebracht. Op ongeveer 1 cm. van het begin van de kliermaag tegenover de ingang van het duodenum, op de grens van de Mm lateralis dorsalis en ventralis treffen wij hier een ruim knikkergrote knobbel aan, die aan de buitenzijde van de maag, in het retro-peritoneale weefsel flink promineert. Deze haard wordt bedekt door de spierfascie op een speldeknoopgroot plekje na, waar het proces geheel de uitwendige oppervlakte van de spiermaag heeft bereikt. De haard bezit een lumen, dat maaginhoud bevat en in open communicatie met het maaglumen staat. Bekijken wij

het proces na het openen van de spiermaag van de lumenzijde uit, dan zien wij een invretende zweer ter grootte van een zilveren dubbeltje. De harde hoornlaag is op die plaats verdwenen. De bodem van de zweer is bedekt met korrelig geel plastisch exsudaat en in het centrum zijn enkele diepe putjes aan te tonen waarvan er één met een doorsnee van 1—1½ mm toegang geeft tot het onregelmatig gevormde lumen van de haard. Rondom dat lumen zien wij een dikke wand van deels verkaasd weefsel met een geleidelijke overgang in het omringende spierweefsel. Vooral nabij het lumen is veel wit glanzend bindweefsel gevormd, meer naar de periferie van het orgaan toe bestaat het nog levende weefsel, dat deel van het proces uitmaakt, uit spekkig en iets grauwer gekleurd materiaal.

De serosazijde van het darmkanaal geeft in het kader van een gegeneraliseerde peritonitis, waarop wij terug komen, chronisch productieve veranderingen te zien. Daarentegen is de inhoud van de darm en het aspect van de mucosa practisch normaal te noemen. De duodenummucosa is hier en daar wat plekkerig rood en een enkel klein putje in de mucosa van het jejunum zou misschien (microscopisch) samenhang kunnen vertonen met de processen op de darmserosa. Ernstig aangetast is ook de lever.

In de linker helft bevindt zich een cyste ter grootte van een duivenei, in de rechter kwab een groot aantal onregelmatige cysten, reeds uitwendig in het orgaan zichtbaar, die onderling dikwijls samenhangen. De inhoud van de cysten bestaat uit een geleachtige massa, de binnenbekleding van de wand is glad.

Verder bezit de linker leverhelft een sterk verdikte kapsel met wit onregelmatig granulerend weefsel, dat op vele plaatsen met de peritoneale leverzak is vergroeid. In het cavum peritoneale van de linker leverhelft zit vrij veel geel sereus vocht. De sneevlakte van deze zijde van de lever is als geheel zeer bleek en samengesteld uit talloze grijswitte haardjes, direct naast elkaar liggend. Hier en daar zien wij ook enkele grotere haardjes tot maximaal ± 4 mm in doorsnee, die doffer en geler zijn gekleurd dan hun kleinere soortgenoten.

De rechterhelft van de lever is eveneens sterk, hoewel aanmerkelijk minder dan de linkerhelft, aangetast. Hier zien wij een gladde Glisson'se kapsel, bruinrood leverweefsel, dat echter regelmatig doorzaaid is met een groot aantal miliaire grijs-witte haardjes, die niet scherp begrensd zijn en ook niet of nagenoeg niet prominieren boven het oppervlak van de omgeving.

Uitgaande van de aandoening der linker leverzak is een algemene peritonitis ontstaan, die een productief karakter draagt. Zowel de abdominale zijde van beide leverzakken als ook de serosae van spiermaag, kliermaag, milt, darmen, mesenterium,

ovarium en eileider zijn bekleed met granulerend crêmekleurig weefsel, dat in zijn configuratie dikwijls sterk doet denken aan „ijsbloemfiguren”. Vooral op de peritoneale zijde van de spiermaag is dit zeer fraai te zien. Door de productieve peritonitis zijn vele darmlissen vergroeid. Oppervlakkig bezien lijkt het darmkanaal hier korter en minder gecompliceerd te zijn, wat in feite wordt veroorzaakt doordat wij b.v. slechts één lis waarnemen, die in werkelijkheid uit twee blijkt te bestaan. De uitbreiding over de darm- en mesenteriale serosae volgt soms typisch de lymphbanen. Soms ook breidt het proces zich strengsgewijs uit over de lengterichting van een darmlis. De afwijkingen op het buikvlies vertonen weinig neiging tot regressie. Slechts hier en daar treffen wij in een plat, doch wat groter knobbeltje enkele doffe geelwitte plekje aan. Peritoneaal exsudaat komt niet voor.

Wanneer wij de miltserosa buiten beschouwing laten, zijn aan de bloedvormende organen geen afwijkingen te bespeuren, evenmin als aan de nieren.

Het ovarium is betrokken in de peritonitis. Bij de inspectie van de buikholtte is het orgaan als zodanig nog slechts aan zijn localisatie te onderkennen. Het proces is hier dieper in het weefsel doorgedrongen. Centraal is nog wel het eigenlijke ovariumweefsel te onderkennen, perifeer echter zien wij een complex van verkaasde haarden en haardjes.

Histologisch onderzoek.

Longen. In enkele coupes hebben wij een groote verkaasde haard getroffen. Wij zien, dat deze bestaat uit complexen epithelioid weefsel, waarvan het kern- en celbeeld echter weinig specifiek is. Soms zien wij de epithelioide cellen vettig degenereren, maar meestal treedt spoedig verkazing op met veel kerndetritus en waarbij ook polymorphkernige leucocyten een rol spelen. Bij het infiltreren van het weefsel hebben de kernen van deze leucocyten dikwijls een typisch langgerekt draadvormig aspect verkregen, zodat zij aanvankelijk eerst niet als zodanig werden onderkend. Dezelfde beelden ziet men trouwens zeer regelmatig overal waar de polymorphkernige leucocyten bij verkazing een rol spelen. Het meeste epithelioide weefsel vinden wij in de randgebieden, waar bovendien ook de meeste ontstekingscellen zijn gelocaliseerd. Polymorphkernige leucocyten vormen daarbij quantitatief een belangrijke groep, maar ook kleine en grote rondcellen zijn flink vertegenwoordigd. In de randgebieden heerst in het nog luchthoudende aangrenzende longweefsel een sterke hyperaemie. Is centraal in de grote haard het proces getypeerd door snel verval, in de periferie zien wij verschijnselen, die op een snelle uitbreiding wijzen.

Zo zien wij ook, dat enkele venen van hun omgeving uit aangetast zijn. Allerlei overgangen tussen epithelioidcelhaarden en sero-catarrhaal pneumonische randzônes komen voor. Wij herkennen dikwijls in de epithelioidceltuberkels nog de structuur van het oorspronkelijke longweefsel. Collageenvorming is praktisch nergens opgetreden.

In Ziehl-Neelsen coupes zien wij massa's zuurvaste bacillen en ook zeer veel zuurvast fijn gekorrelde materiaal, dat mogelijk van afgestorven bacillen afkomstig zal zijn. Als bijzonderheid, die wijst op een floride proces, wordt soms een langgerekte „vlok” bacillen gevonden, die zich perifeer uitstrekt tot in de ogenschijnlijk nog normale alveolen septa.

S p i e r m a a g. Op enkele plaatsen is de hoorn- en hoornvormende laag, die de binnenbekleding van dit orgaan vormt, geheel verdwenen. In de plaats daarvan treffen wij daar veel zwaar collageen weefsel aan, dat zich bovendien deels ook uitbreidt tussen en in de richting der spierbundels. In dit collageen bindweefsel zien wij dan in de richting der vezels lange stroken epithelioidweefsel liggen. Infiltraatcellen ontbreken daarbij practisch geheel. In de grootste epithelioidcelhaarden zien wij verkazing. In andere ook veel vervetting, waarbij tevens dan degeneratieverschijnselen van de kernen zijn te constateren in de vorm van karyolysis, karyorrhexis of kernwand-hyperchromatose. Meestal worden de haarden door zeer typische epithelioidcellen gevormd, die dan ook grote blazige kernen bezitten en een groot, soms zeer groot protoplasmalichaam, dat in enkele gevallen door confluatie van meerdere cellen blijkt te zijn ontstaan. Daarnaast zien wij haarden, waarvan het celbeeld minder typerend is en waarin meer cellen optreden van het type der histiocyten, of van gezwollen endotheelcellen en waar ook dikwijls enkele polymorphkernige leucocyten zijn te constateren. Geheel vaatloos zijn de epithelioidcelhaarden niet. Wij kunnen soms er wel een enkel capillairtje in aantreffen.

In de Ziehl-Neelsen coupes zien wij een matige hoeveelheid bacillen gelocaliseerd in de hardjes. Veel bacillenresten ook, die de cellen dan geheel diffuus of fijnkorrelig rood kleuren. Speciaal de typische celvormen bevatten de meeste bacillen.

K l i e r m a a g. Behalve geringe plaatselijke epitheel-desquamaties komen hier geen afwijkingen voor. Z.-N. coupe negatief.

L e v e r. Beschouwen wij eerst de coupes afkomstig uit de rechter leverhelft, dan blijkt ons reeds direct, dat de structuur van het leverweefsel ernstig heeft geleden. Ook al is een deel der veranderingen op rekening van postmortale veranderingen

te stellen, dan blijkt toch de diagnose sterke degeneratie gehandhaafd te moeten worden. Er is veel cel- en kernverval, terwijl van de regelmatige overzichtelijke bouw der levercelbalken weinig meer te vinden is. De bloedrijksdom van het orgaan blijkt zeer onregelmatig verdeeld. Vele cellen van het R.E.S. zijn beladen met galpigment. Er is verder een min of meer diffuse infiltratie van het weefsel door (veelal grote) lymphocyten en polymorphkernige leucocyten.

In dit veranderde leverweefsel ligt een vrij groot aantal miliaire tot submiliaire haardjes meestal z.g. „koud” ingebed. Soms echter hebben zich enkele leucocyten er om heen verzameld. Het celbeeld van de haardjes is in deze coupes van dit materiaal niet fraai. Voor zover dit nog te beoordelen is, bestaat het uit epithelioidcellen, die echter soms weinig typisch zijn. Een enkele maal zien wij ook binnengedrongen leucocyten, soms zelfs een vrij groot aantal. Vanaf de periferie dringen ook actieve bindweefselcellen wel de haardjes binnen. Alleen de grotere haardjes zijn centraal verkaasd. Een grote verkaasde strook weefsel schuift zich tot vlak onder het bekleedend epitheel van één der cysten, die met een enkelvoudig epitheel zijn bekleed.

De coupes van de linker leverhelft geven practisch dezelfde beelden te zien. Alleen is hier het aantal tuberkels aanmerkelijk groter.

Opvallend is nog, dat de tuberkels hier en daar capillairen bevatten, waarin echter slechts zelden rode bloedcellen worden gezien.

Ook in de rechter leverhelft, als in de linker, zijn slechts de grootste tuberkels centraal verkaasd. Wel treden veelvuldig vervettingsverschijnselen op.

Z.N. coupe: In de haardjes wordt een groot aantal bacillen aangetroffen. In het eene haardje trouwens meer dan in het andere, terwijl ook in de haardjes afzonderlijk de bacillenrijkdom verschillend is en sommige cellen meer, andere minder sterk zijn beladen. Verschillen tussen de linker en rechter leverhelft zijn er in dit opzicht niet.

Peritoneum. Het morphologisch histologisch substraat van de gegeneraliseerde peritonitis wordt bestudeerd in coupes van mesenterium, darm, milt, ovarium en peritoneale leverzak.

Op al deze plaatsen blijkt de serosa sterk verbreed te zijn, soms veranderd in een dikke laag pathologisch weefsel, soms meer vlokvormig naar de buikholte prominerend. Het weefsel is opgebouwd uit een viertal elementen:

- a. collageen bindweefsel, dat soms een grote plaats inneemt en
- b. hier en daar, zij het in geringe mate, geïnfilteerd is door

zwerfcellen, meestal van het type der grote lymphocyt, en het meest optredend in de omgeving van

- c. epithelioidcelhaardjes, die overigens 'n weinig vitale indruk maken. Zij liggen vaak in strengen of lagen en bevatten dikwijls capillairen of strengetjes van enkele histiocyten tussen de specifieke cellen in. De laatstgenoemde cellen hebben een groot protoplasma en zijn in den regel onderling goed van elkaar gescheiden, zodat een ietwat gekwabd aspect ontstaat. Het kernbeeld der epithelioide cellen was verschillend. Soms grote blazige kernen, soms pycnotische exemplaren. Opvallend is het, dat nergens verkazing wordt aangetroffen. Wel zien wij zeer dikwijls een
- d. coagulatieneecrose. Soms zelfs is dit element in de processen sterk overheersend. Wij nemen ook hier waar, dat geleidelijke omzettingen van dit materiaal tot collageen bindweefsel dikwijls voorkomen.

Het ontstekingsproces is bij het ovarium dieper het orgaan binnengedrongen. Ook in de darmmuscularis zijn de buitenste lagen soms verdrongen door het tuberculeuze weefsel. Het proces bereikte hier echter niet de submucosa.

In Z.N. coupes worden een gering aantal bacillen gevonden in het epitheloide weefsel. De zuurvaste bacillen kleuren zich echter slecht. Dikwijls lijken de cellen diffuus rood of bestoven met fijne zuurvaste korreltjes zonder dat duidelijke bacillen te voorschijn zijn gekomen. Vermoedelijk hebben wij hier voor het grootste deel met restanten van bacillen te doen.

Milt. De kapsel van het orgaan is sterk verdikt en is betrokken in de gegeneraliseerde peritonitis. Daarenboven is hier een aanmerkelijke vorming van collageen weefsel.

De structuur van het eigenlijke miltweefsel is weinig overzichtelijk meer. Er komen veel grote rondcellen in voor, terwijl hier en daar van een endotheelreactie met enkele vaatspruitjes sprake is. Een diffuse infiltratie of groepsgewijze rangschikking van epitheloide cellen treedt veelvuldig op, waarbij soms een aanduiding van een perivasculaire rangschikking wordt verkregen. Waar de epitheloide cellen in groepjes bij elkaar voorkomen, zijn ze dikwijls vrij onregelmatig gerangschikt. Het kernbeeld is nog al wisselend, terwijl degeneratieverschijnselen van de kernen frequent zijn. Verkazingen vinden wij nergens, wel soms een coagulatieneecrose van een deel der cellen in een dergelijk groepje. In een groot bloedvat treffen wij een subintimale tuberkel aan.

In de Z.N. coupes wordt een relatief klein aantal bacillen in de epithelioidcellen aangetroffen.

Beenmerg. Onderzoek negatief.

Nieren. Onderzoek op tuberculeuze afwijkingen negatief. Ook overigens geven de coupes van dit orgaan geen aanleiding tot opmerkingen.

Resumé.

Kort samengevat leverde het postmortale onderzoek bij geval V de volgende gegevens op. Subchronische longtuberculose, een oude tuberculeuze zweer in de spiermaag, gegeneraliseerde tuberculeuze peritonitis en miliartuberculose van de lever. Van dit laatste orgaan was vooral de linker helft zeer sterk aangetast.

Discussie.

De pathogenese van dit geval is met grote zekerheid uit de postmortale waarnemingen te reconstrueren.

Merken wij allereerst op, dat een aërogene infectie is uit te sluiten. De processen in de longen zijn van recente datum en hebben geheel het beeld van een jonge aandoening van een orgaan, dat slechts of nog slechts een geringe weerstand kan bieden. Als zodanig is het hier min of meer als een z.g. „Niederbruchsform” te beschouwen. Als zetel van het primair affect blijven dan over de lever (na een enterogene infectie, die dan echter in het darmkanaal geen sporen heeft nagelaten) of de spiermaag. Nu leren de anatomie en physiologie ons, dat het veneuze bloed van maag en milt via het portale systeem grotendeels in de linker leverhelft terecht komt, terwijl het bloed van de darmtractus in de rechter helft van de lever zijn voorlopige bestemming vindt.

Daar de bekende handboeken zich over de anatomie van de poortader bij vogels weinig duidelijk uitlaten, doen wij hier op pag. 53 schematisch een tekening volgen van de toestand zoals wij die bij eenden aantreffen en vooral na opspuitingen van de bloedvaten duidelijk voor den dag konden brengen.

Wij zien dus een zeer korte poortader, die meer een sinus dan een bloedvat voorstelt en waarin het veneuze bloed van de buikorganen zich verzamelt. Deze splitst zich dan direct. Het lijkt reeds op zuiver mechanische gronden waarschijnlijk, dat het bloed van spiermaag en milt wel voor het grootste deel in de linkertak der poortader zal belanden en dat van darm en peritoneum hoofdzakelijk in de rechter. Bovendien ontvangt de linker poortader nog drie (kleinere) venen van de spiermaag en één van de kliermaag.



Vena portae systeem van de eend.

1. linker leverhelft; 2. rechter leverhelft; 3. kliermaag; 4. spiermaag; 5. duodenum; 6. pancreas; 7. iléum; 8. milt; 9. jejunum.

De korte sinus-achtige vena portae splitst zich bij de leverhilus direct in een tak voor de linker, en één voor de rechter leverhelft. In de rechter helft van de vena portae mondt een bloedvat uit, afkomstig van jejunum en iléum. Links een tak afkomstig van spiermaag, duodenum en pancreas. Ook de uitmonding van de miltvene bevindt zich in de linker wand van de vena portae. Vanaf de spiermaag lopen een drietal kleinere stammen naar de linker tak van de vena portae, waarin ook een afzonderlijke vene uitmondt, die het bloed uit de kliermaag afvoert.

Kennen wij bij de zoogdieren de gescheiden stroom in de poortader, zodat ook daar het meeste bloed van maag en milt in de linker leverhelft terecht komt, bij de vogels is deze verdeling stellig nog meer doorgevoerd.

Uit het feit, dat de linker leverhelft diffuus en veel sterker is aangetast dan de rechter, kunnen wij dan ook de conclusie trekken, dat de lever in eerste instantie besmet is door het portale bloed en wel door dat deel, dat afkomstig is van maag en milt. Daar dit laatste orgaan als primaire zetel der aandoening nauwelijks ter sprake komt en bovendien in ons geval slechts relatief jonge veranderingen te zien geeft, hebben wij dus de aangetroffen spiermaagtuberculose als het eerst aanwezige proces te beschouwen. Inderdaad zijn hier histologisch de veranderingen het oudst van karakter. Het voorkomen van een primaire spiermaagtuberculose bij de eend behoeft ons niet te verwonderen, daar wij bij eendensecties zeer dikwijls gehele of gedeeltelijke perforaties van dit orgaan door een of ander corpus alienum waarnemen. Het meest zijn het dan stukjes ijzerdraad, spijkers of dergelijke, die tot een verwonding en secundair een infectie aanleiding geven.

De tuberculeuze peritonitis is ongedwongen te verklaren uit de aanwezigheid van het tuberculeuze proces van de linker leverzak, terwijl de peritonitis op zijn beurt weer bijgedragen kan hebben tot het ontstaan van de processen in de rechter leverhelft.

Geval VI.

Ook dit geval betrof weer een vrouwelijke Khaki Campbell eend, waarvan de leeftijd ongeveer 7 maanden was. Het dier was op het bedrijf gestorven.

Sectie.

Gewicht gehele dier	1470	gram
„ hart	9	„
„ lever	176.5	„
„ longen	22.5	„
„ milt	12.5	„
„ nieren	17.5	„

Het cadaver is dat van een eend in slechte voedingstoestand.

Het bindweefsel van de subcutis is hydraemisch. Vooral aan de binnenvlakte van de dijbenen vinden wij een belangrijk subcutaan oedeem. Eveneens min of meer hydraemisch is trouwens al het bindweefsel, ook dat der dieper gelegen organen.

Het hart is enigszins onregelmatig van vorm. Op de linker kamerwand namelijk zien wij een overdwarse streping, die cor-

respondeert, ook op sneevlakte met lichter gekleurde banen, die iets prominieren en waartussen dan weer roodbruin gekleurde liggen. Mogelijk betreft het hier een abnormale contractietoestand al dan niet gepaard met degeneratieverschijnselen. Het histologisch onderzoek zal hier eerst nadere gegevens moeten leveren, alvorens een uitspraak kan worden gedaan. Het endocard van de linker kamer heeft een gewolkt aspect. In het hartezakje bevindt zich een vermeerderde hoeveelheid sereus vocht.

Het ademhalingsapparaat is mede betrokken in een tuberculeus proces. De longen in hun geheel zijn hyperaemisch en oedemateus. Verspreid in het longweefsel ligt een gering aantal ruim speldeknoopgrote haardjes, die geel van kleur zijn, echter niet duidelijk verkaasd. Zij prominieren iets en zijn doorgaans omgeven door een haemorrhagische randzone. In de rechter longhelft heeft zich bovendien een knikkergrote ovale, geheel verkaasde, haard gelocaliseerd in het middengedeelte van de laterale scherpe rand. De haard wordt omgeven door een donkerrood, volumineus en vochtig zoompje veranderd longweefsel.

In de wand van de linker caudale thoracale luchtzak treedt een enkel klein verkaasd haardje op, evenals in de thoracocervicale luchtzak. De beide abdominale luchtzakken bevatten een geringe hoeveelheid sereus vocht, de middelste thoracale- en de rechter caudale borstluchtzakken enkele kleine fibrinestolsels, een en ander op rekening van de gegeneraliseerde circulatiestoornissen te schrijven.

Onder het slijmvlies van de kliermaag zijn enkele petechien te zien. In de spiermaag treffen wij een holle zweer aan, ongeveer $\frac{3}{4}$ cm in doorsnee, gelocaliseerd dicht bij de grens van spier- en kliermaag en nabij de ingang tot het duodenum gelegen. De bodem er van is bedekt met geel necrotisch beslag. De sneevlakte loodrecht hierdoor op het vlak van de binnenzijde der spiermaagrand aangebracht, doet onder de bodem van de ulcus een laagje spekkig weefsel, ± 1 mm dik, te voorschijn komen met een geleidelijke overgang in het normale weefsel. Soms kleine regressieplekjes.

Het darmkanaal is normaal te noemen, uitgezonderd de aanwezigheid van een ovaal, spekkig, subsereus, crémekleurig knobbeltje in het ilëum op $\pm 1\frac{1}{2}$ cm afstand van de blindedarm. De mucosa van de darm vertoont op die plaats een nauwelijks waarneembare intrekking.

De lever is zeer sterk vergroot en gezwollen. Het orgaan heeft, gezien door de Glisson'se kapsel heen, een geelbruine tint, met slechts hier en daar een donkerder schakering. Op dit „fond" zijn ontelbare fijne lichter gekleurde vlekjes en stipjes gesprenkeld. De leverkapsel is bedekt met laagjes fibrine, die soms vrij stevig en elastisch van consistentie zijn, doch zich

gemakkelijk van de kapsel laten verwijderen en dan een volkomen gladde oppervlakte achterlaten.

Op sneevlakte is de lever meer grijsrood van kleur. De postmortale bloedkleurstofimbibitie bemoeilijkt hier de beoordeling. Toch herkennen wij ook op sneevlakte wel de vele fijne slecht gekleurde vlekjes. De ductus hepato-entericus, die de gal van de linker leverhelft direct naar het duodenum afvoert, is sterk verdikt van wand. De verdikking is het sterkst bij de uitmonding in het duodenum, waar een halve erwt groot tuberkeltje ten slotte is gevormd, dat grotendeels verkaasd is. De ductus hepato-cysticus van de rechter leverhelft uitgaande is normaal, evenals de ductus cysticus. In de galblaas echter zien wij een klein geelgroen zweertje met een perifere geramificeerde hyperaemische zoom. De galblaas was goed gevuld met dunvloeibare gal.

Het urogenitaalapparaat biedt geen bijzondere aspecten. Het ovarium verkeert in rusttoestand.

De milt heeft de grootte van een kleine kastanje. Voor zover nog „normaal” miltweefsel aanwezig is, is dit roodbruin van kleur met hier en daar enkele lichte stipjes. Verder bestaat de pathologisch sterk veranderde milt uit een complex van verschillende grote haarden, die scherp begrensd zijn. De grootste hebben een geelgrijs dof necrotisch centrum, dat dikwijls door een scherpe, doch gekartelde grens van het nog levende weefsel is gescheiden. De kleinere haarden zijn meestal spekkig, of wat hyalien van aspect en soms tamelijk week van consistentie.

Het beenmerg is, macroscopisch bezien, normaal.

Histologisch onderzoek.

H a r t. De hartspier heeft microscopisch een plaatselijk wisselende bloedrijkdom. Een bepaalde „streping” is microscopisch niet te onderkennen. Wel blijken degeneratieverschijnselen soms een belangrijke rol te spelen. Wij zien, dat het protoplasma van de spiercellen brokkelig, korrelig wordt. Ook de kernen zijn soms onvolledig en ongelijkmatig gekleurd.

L o n g e n. De uitgebreide longhaarden vertonen grote overeenkomst met de processen, die in de milt voorkomen en daar uitvoeriger zullen worden beschreven.

De uitgebreide longprocessen bestaan uit grote verkaasde haarden, die aan de periferie omgeven zijn door een geringe hoeveelheid epithelioid weefsel. Naast echte verkazing, waarbij veel kernpartikeltjes aanwezig zijn, zien wij ook gedeelten, waar de haarden meer homogeen rood gekleurde massa's vormen, terwijl ten slotte ook belangrijke partijen in hun geheel aan een

droge coagulationecrose onderhevig zijn geweest. Cellig infiltraat (hier meest kleine lymphocyten) komt in geringe hoeveelheid voor, voornamelijk in de randgebieden. Hier heeft het tuberculeuze weefsel het longweefsel als het ware op zij gedrongen. Meestal wordt de begrenzing dan niet direct door volkomen normaal weefsel gevormd, maar door deels atalectatisch, deels hyperaemisch weefsel.

Rest nog te vermelden, dat een klein gedeelte van de alveolen-capillairen in de niet afwijkende gebieden een beginnende verkalking vertoont.

De processen in de longen zijn rijk aan bacillen. Vooral het levende epithelioide weefsel bevat massa's zuurvaste staafjes.

Spiernaag. Op de plaats van de ulcus is de hoornlaag verdwenen. Een verkaasde massa bereikt daar het lumen. Aan de zijde van het spierweefsel wordt de necrotische haard omgeven door fraai epitheloid weefsel, dat dikwijls strengsgewijs inschuift tussen de spierbundels. Afgescheiden daarvan, doch wel in de directe omgeving zijn verschillende haarden en haardjes in het spierweefsel gevormd. Ontstekingscellen spelen bij dit proces practisch geen rol. Alleen in de verkaasde plekken zien wij enkele polymorphkernige leucocyten. Wel is veel collageen bindweefsel rondom de ontstekingshaarden gevormd, waarbij wij echter opmerken, dat ook de normale spiermaag veel collageen bezit. In de grotere epitheloidcelhaarden treedt soms verkazing op. In oudere stadia kan de kaasmassa een homogeen aspect verkrijgen en wordt dan wel door een haag „foreign-body” reuzencellen omgeven in plaats van door epitheloid weefsel. Gedeeltelijk heeft in verschillende gebieden het epitheloide weefsel een coagulationecrose ondergaan. Ook zulke haarden kunnen omgeven zijn door collageen bindweefsel. Soms krijgt men de indruk, dat in dergelijk gecoaguleerd materiaal aan de periferie collageen wordt afgezet. Het kleurt zich dan, behandeld volgens de methode van Gieson, rood en is ten slotte niet meer te onderscheiden van bindweefselcollageen.

In de Ziehl-Neelsen coupes treffen wij massa's zuurvaste bacillen aan in het epitheloide weefsel, in andere gedeelten practisch niet.

Darm. Het hardje in het ileum, dat bij de sectie werd gevonden, is niet van tuberculeuze aard. In wezen bestaat het uit een uitstulping van de darmwand, waarbij dan de plaats van de mucosa is ingenomen door wat gewoekerd, deels collageen bindweefsel, waarin zeer veel lymphocyten liggen ingebed.

De Ziehl-Neelsen coupe is negatief.

Lever. De voornaamste afwijking is hier een sterke amyloidose. Zeker meer dan $\frac{9}{10}$ van het leverparenchym is ten gronde gegaan. Wat van de levercelbalken nog over is,, zijn kleine atrophische strengetjes levercellen, die grotendeels ook sterk gedegeneereerd zijn en waarvan de kernen een necrobiotisch aspect hebben. Men vraagt zich af hoe hier nog enige leverfunctie aanwezig heeft kunnen zijn.

In de coupes worden ook enkele mooi ronde miliaire haardjes aangetroffen, die op zichzelf echter een zeer weinig karakteristiek beeld te zien geven. Zij bestaan uit groepjes cellen van het type van rustende cellen van het R.E.S., bezitten weinig protoplasma en zijn voor een deel gecoaguleerd necrotisch. Soms liggen zij „koud” in het leverweefsel, soms ingebed in een cellig infiltraat, dat uit cellen van het R.E.S. en lymfocyten bestaat. Dezelfde infiltraten vinden wij echter ook op zeer veel plaatsen elders in de lever, waar nog enig levend vitaal weefsel is overgebleven.

Waarschijnlijk zullen wij hier oorspronkelijk te doen gehad hebben met tuberkels. Het beeld is echter dat van een overwonnen geval. Reactie van de kant van de omgeving is er niet.

Een vergelijking tusschen een aantal bevriescoupes uit de linker en uit de rechter leverhelft toont aan, dat tusschen deze geen verschillen bestaan in betrekking tot de aanwezigheid of het aantal der miliaire haardjes.

De Glisson'se kapsel is sterk verdikt en bevat zeer veel collageen naast zeer weinig cellen. Op de oppervlakte treffen wij wat fibrine aan.

Ziehl-Neelsen coupe: Zuurvaste bacillen komen slechts in zeer gering aantal voor en dan meest nog in de miliaire haardjes.

Ductus hepato-enterius. Subserius heeft zich om deze galbuis een stevige laag collageen bindweefsel gevormd. Sterk verdikt is ook de mantel van glad spierweefsel, die dan volgt. De binnenste ring, door de mucosa gevormd, bezit slechts hier en daar nog wat epitheel, de rest is gedessquameerd. Tevens heeft zich, ook in de submucosa, veel bindweefsel gevormd, dat veel collageen vezelen bevat en lokaal ook het centrale gedeelte van de spiermantel infiltreert of op zij dringt.

Slechts in het gedeelte vlak voor de uitmonding in het jejunum vinden wij specifieke veranderingen in de wand, in de vorm van epithelioid weefsel. De gladde spierlaag is daar practisch geheel verdwenen. De celkernen van het tuberculeuze weefsel dragen in de laatstgenoemde plaats een weinig typisch karakter. Zij zijn meestal rond en necrotisch, doch wel gerang-

schikt in de vorm van tuberkels en deels verkaasd, vooral naar de lumenzijde toe. Ook zien wij in de wand wel enkele geheel verkaasde tuberkels, die omgeven zijn door „foreign-body” reuzencellen. Er is hier veel collageen bindweefsel.

Zuurvaste bacillen geven Z.N. coupes ons slechts te zien in het distale gedeelte van de ductus hepato-entericus en wel ge-localiseerd in het resterende epitheloïde weefsel. Het aantal bacillen is ook hier echter niet groot.

Nieren. Afwijkingen in de vorm van tuberculeuze processen treffen wij hier niet aan. De toestand van het weinig verse materiaal maakt het onmogelijk te beoordelen of degeneratieverschijnselen opgetreden zijn. Wel zien wij in geringe mate verkalking van sommige tubuli. Ook de glomeruli zijn soms aangedaan, waarbij dan de kalkafzetting begint in de capillairwanden van het Malpighi'se lichaampje.

Ziehl-Neelsen coupe negatief.

Ovarium. Er is in dit orgaan wel op sommige plaatsen ontsteking te constateren met haardsgewijze necrose omgeven door granulatiweefsel. Soms ook treedt coagulatieneecrose op. Epithelioidcellen zien wij daarentegen nergens, terwijl ook de Ziehl-Neelsen coupe negatief blijkt te zijn.

Milt. Van het eigenlijke miltweefsel is nog slechts hier en daar een randje over, het overige gedeelte is vervangen door een aantal kleinere en grotere, soms zeer grote haarden.

Waar wij dan nog van „normaal” miltweefsel zouden kunnen spreken, bevat dit een groot aantal leucocyten. Zeer veel grote lymphocyten, een kleiner aantal kleine en bovendien ook abnormaal veel polymorphkernige leucocyten. In deze betrekkelijk het minst veranderde miltgedeelten komen hier en daar groepjes reticulumcellen voor, die wat gewoekerd zijn en op epithelioidcellen gaan gelijken. Typische miliaire tuberkels vinden wij hier niet. Wel echter in de randgebieden van de grote haarden.

Deze laatste uitgebreide processen kunnen wij in twee groepen onderverdelen.

De eerste groep bestaat in wezen uit grote verkaasde haarden. Een necrotische massa treffen wij dan aan, waarin veel cel- en kerndetritus voorkomt, doch ook polymorphkernige leucocyten. De wand wordt dan gevormd door een bindweefselkapsel, die weinig celrijk is en soms collagene vezelen bevat. Echter kan het ook voorkomen, dat hier epithelioidcellen voorkomen, hetzij als een smal randje tussen de verkaasde massa en de bindweefselkapsel in, hetzij in uitgebreider mate de bindweefselkapsel vervangend en min of meer diffuus het omliggende milt-

weefsel infiltrerend. Hierbij treden ook dikwijls resorptieftuberkels op, waarvan de grootste centraal beginnen te verkazen. Een enkele maal treedt bij een haard een haag van „foreign-body” reuzencellen in de plaats van de epithelioide cellen op de grens van verkaasd en levend weefsel.

Een tweede groep haarden is niet verkaasd, doch onderhevig geweest aan een coagulatieneecrose. Ook dergelijke gebieden zijn weer omgeven door rustend, soms collageen bindweefsel. In het centrum is de gecoaguleerde massa dikwijls grotendeels opgelost. Er blijft dan slechts een vezelige draderige substantie over. Aan de periferie daarentegen dringen intacte bindweefselstrengjes of capillairen het gecoaguleerde weefsel binnen, zodat hier van een geringe organisatie kan worden gesproken.

Men krijgt soms de indruk, dat in de gecoaguleerde massa collageen wordt afgezet, waardoor geleidelijke overgangen naar het collagene bindweefsel zijn ontstaan. In het perifocale bindweefsel van deze groep haarden komt het nagenoeg nergens tot vorming van epithelioidcellen of resorptieftuberkels.

Bacillen zijn spaarzaam in de grote gecoaguleerd necrotische haarden. Voor zover zij daar worden waargenomen, zijn zij hoofdzakelijk gelocaliseerd in de levende cellen, die hier nog temidden van de strengen dood weefsel liggen. In het gewoekerde weefsel aan de periferie der haarden is het aantal zuurvaste staafjes wel aanmerkelijk groter.

B e e n m e r g. Het beenmerg levert geen afwijkingen op. De Ziehl-Neelsen coupe van dit weefsel is negatief.

Hetzelfde kan gezegd worden van de h e r s e n e n.

Resumé.

Samenvattend vonden wij bij geval VI chronische tuberculose van longen, milt en ductus hepato-entericus, een jonger tuberculeuze zweer in de spiermaag. Rustende miliaire lever-tuberculose. Jonge uitzaaiingen in longen, luchtzakken en milt. Secundair hartspierdegeneratie, hydraemie, leveramyloidose en verkalkingsprocessen in nieren en longweefsel.

Discussie.

Omtrent de vermoedelijke porte d'entrée werden geen aanwijzingen verkregen.

De processen hadden een uitermate slepend verloop, getuige de ontwikkeling van zeer karakteristieke epithelioidcellen, de geringe neiging tot snelle verkazing, de belangrijke uiteindelijke coagulatieneecrose, welke laatste wij in longen en milt waargenomen om daar ten slotte in collageen weefsel over te gaan door afzetting van deze stof in de necrotische massa.

Merken wij bovendien op, dat zwerfcellen nergens meer dan een ondergeschikte rol spelen, uitgezonderd misschien in het nog vrijwel normale gedeelte van de milt, waar dit echter kan wijzen op een verhoogde productie van deze cellen.

Het mag opvallend genoemd worden, dat bij de uitgebreide processen in de longen, waar dan nog de meeste zwerfcellen bij betrokken waren, juist veel kleine lymphocyten op de voorgrond traden. Ons inziens wijst dit op een vrij normaal bloedbeeld tijdens het leven van het dier, waarbij een linksverschuiving der mononucleaire leucocyten vermoedelijk niet of slechts in geringe mate zal zijn opgetreden. Kortweg: aan de primaire behoefte aan kleine lymphocyten kon hier worden voldaan.

Geval VII.

Sectieverslag.

Het cadaver, dat wij hier onderzochten, was dat van een één-jarige vrouwelijke Khaki Campbell eend, die op het bedrijf van herkomst was gestorven.

De voedingstoestand bleek nog vrij behoorlijk te zijn geweest, zoals ook uit het gewicht kan blijken.

Gewicht	gehele dier	1520	gram
„	hart	14	„
„	longen	23	„
„	lever	101	„
„	milt	1.1	„
„	nieren	18	„

Het circulatieapparaat geeft geen abnormaliteiten te zien, het hart is goed gecontraheerd.

In het middengedeelte van de rechterlong kan een ruim erwt-grote ronde verkaasde haard worden aangetoond, gelocaliseerd in het gedeelte tussen de wervelkolom en de ribwand. De haard promineert sterk ten opzichte van de omgeving. Op sneevlakte blijkt het verkaasde weefsel in concentrische ringen gevormd te zijn.

Het caudale vijfde gedeelte van de rechterlong heeft een pneumonisch aspect: volumineus, donkerrood, glanzend en vochtig op de sneevlakte, waarin bovendien enkele grijswitte puntjes zichtbaar zijn.

In de linker long wordt ook een tweetal tuberkels gezien, waarvan de grootste goeddeels verkaasd is en de kleinste een enigszins hyalien aspect heeft en omgeven is door een donkergekleurd zoompje.

Ook het digestieapparaat is voor een deel tuberculeus. Zo

wordt in de m. lateralis ventralis van de spiermaag vlak onder de oppervlakkige fascie een complex van dofge grijzgele haardjes aangetroffen, waarvan sommige langgerekt van vorm zijn, met een lengteas, die in de richting van de spiervezelen verloopt. Aan de periferie van het complex gaat het veranderde weefsel met een wit glanzend zoompje geleidelijk over in het normale spierweefsel. De veranderingen blijven beperkt tot het buitenste gedeelte van het orgaan. Nabij de mucosa zijn geen veranderingen aan te tonen.

Ook het darmkanaal geeft een locale abnormaliteit te zien. Op ongeveer 15 cm van het caecum verwijderd treffen wij in het ileum een klein tuberkeltje aan, plus minus 3 mm in doorsnee. Dit haardje promineert aan de serosazijde van de darm, terwijl de mucosa daar ter plaatse wat ruw is en bedekt met fijne stipjes geel plastisch exsudaat.

De lever is sterk vergroot, geelbruin van tint, voor zover dit ondanks de rottingsverschijnselen en de galkleurstofimbibitie nog goed te beoordelen is. De consistentie is murw tot week. Het orgaan is verder dicht doorzaaid met nauwelijks zichtbare scherp omschreven miliaire tuberkels, waarvan diegenen, die subcapsulair zijn gelegen, in zeer geringe mate prominieren. Op de grijsbruine sneevlakte is de tekening veel minder sprekend. Slechts met moeite kunnen wij hier fijne vlekjes onderscheiden. Een enkel scherp omschreven, wat groter dofgruis plekje doet een verkaasde confluenttuberkel vermoeden.

Het ovarium verkeert in rusttoestand. Enkele atrophische en deels necrotische follikels hebben secundair in hun directe omgeving een geringe locale peritonitis doen ontstaan. Enige ruwheid van het peritoneum en een geringe granulatie is daarvan het patholoog-anatomisch substraat. Macroscopisch lijkt dit proces niet van tuberculeus origine te zijn.

De wat gezwollen nieren bevatten in ruime mate uraatkristallen.

De milt is iets gezwollen. Een overvulling van kleine subcapsulair gelegen venen heeft op de oppervlakte van de milt een geramificeerde roodheid doen ontstaan.

Het beenmerg geeft een vrij actieve indruk, doch geen ontstekingsprocessen zijn aan te tonen.

Histologisch onderzoek.

Longen. Histologisch bestaan de longhaarden uit grote, concentrisch uitbreidende, grotendeels verkaasde ontstekingsprocessen. Soms perifeer enige afkapseling door collageen bindweefsel, waarbij deze kapsel echter dikwijls weer doorbroken wordt of gevolgd door strengen epithelioid weefsel, dat overal aan de periferie der haarden zichtbaar is. Dit weefsel is nog al

celrijk, terwijl het kernbeeld vrij polymorph is, afwisselend grote blazige of meer intensief gekleurde, soms grillig gevormde kernen. Soms is de oorspronkelijke longstructuur nog in het tuberculeus veranderde weefsel terug te vinden. Ook blijken kleine en middelgrote bloedvaatjes dikwijls langer bestendig geweest te zijn ten opzichte van het uitbreidende proces. Een cellige infiltratie is slechts matig sterk tot stand gekomen, waarbij meest rondcellen overheersen. Geheel perifeer gaat het tuberculeuze weefsel soms vrij plotseling, soms geleidelijk over in verdicht cellig geïnfiltreerd longweefsel, dat naast zwerfcellen ook gewoekerde ter plaatse aanwezige elementen bevat.

De epithelioide weefselpakketten bevatten veel bacillen, die min of meer in bepaalde groepjes bijeen liggen.

S p i e r m a a g. In dit orgaan zien wij velden en strengen epithelioidweefsel het spierweefsel infiltreren. Soms bevindt zich een geringe hoeveelheid collageen bindweefsel rondom de haardjes, soms is alleen in het omringende spierweefsel een verzwaring van het perimysium internum opgetreden. De afzonderlijke haardjes bevatten dikwijls nog enkele capillairen. De grootste haardjes zijn centraal verkaasd. Ook de beelden der kleinere wijzen dikwijls een vrij sterke neiging tot spoedige verkazing uit, hoewel het ook bij vervetting der epithelioidcellen kan blijven. Het epithelioide weefsel is vrij celrijk, wat ook hier als elders steeds gepaard gaat aan een minder karakteristiek beeld der epithelioidcellen, en kernen. Ook vrij veel polymorphkernige leucocyten bevinden zich tussen deze gewoekerde elementen in, soms als een groepje bij elkaar. Perifocaal zien wij weinig zwerfcellen. Niet onwaarschijnlijk door gebrek aan ruimte in het compacte harde spiermaagweefsel.

De Ziehl-Neelsen coupes tonen ons, dat zich in het tuberculeuze weefsel veel bacillen bevinden en dat hun aantal in de afzonderlijke cellen toeneemt wanneer de epithelioidcellen beter tot ontwikkeling zijn gekomen en een meer karakteristiek aspect hebben, d.w.z. uit een lichtgekleurde blazige kern en een grote lap protoplasma bestaan.

D a r m. Het bij de sectie gevonden ronde haardje in de darmwand bestaat histologisch uit een sterke kapsel van collageen bindweefsel. Dan volgt een zoom epithelioidweefsel, terwijl ten slotte het centrum wordt ingenomen door een verkaasde necrotische massa.

Cellige infiltratie speelt hier een ondergeschikte rol en beperkt zich tot een enkel groepje rondcellen, meest op de grens van epithelioidweefsel en bindweefselkapsel. Het epithelioide weefsel komt geheel overeen met dat, beschreven bij de spier-

maag. Bij wijze van uitzondering wordt een enkel plekje waargenomen waar coagulatieneecrose van epithelioidcellen is opgetreden. De darmmuscularis is op de plaats van het haardje verdwenen en epitheloide cellen treden ook in de mucosa op, hetzij diffuus infiltrerend, hetzij haardsgewijs. Het celbeeld is hier door de opgetreden rottingsverschijnselen niet fraai. Ziehl-Neelsen coupe: negatief. Coupes uit andere plaatsen van de darm geven geen afwijkingen te zien.

Lever. Veel ronde miliaire tuberkels, soms omgeven door een dun laagje bindweefsel, dat reeds wat collagene vezelen bevat. Matige rondcellige infiltratie rondom de haardjes, die zeer veel bacillen bevatten. Verkazing kan optreden, doch een sterke neiging hiertoe bestaat blijkbaar niet.

Het orgaan geeft sterke rottingsverschijnselen te zien, waaronder het celbeeld van parenchymcellen en epithelioidcellen sterk heeft geleden.

Milt. Verspreid door het orgaan treffen wij een gering aantal kleine ronde tuberkels aan. De kernen van de epithelioidcellen, waaruit zij opgebouwd waren, zijn dikwijls ietwat pyknotisch en soms treedt coagulatieneecrose op. Bacillen zijn hier schaars. Een confluent tuberkel, die wordt gevonden, is samengesteld uit haardjes, die een actiever beeld te zien geven. Wij vinden daar centrale verkazing, het optreden van polymorphkernige leucocyten en (perifeer) rondcellen, terwijl in Z.N. coupes veel bacillen worden gezien.

Ovarium en Peritoneum. Een enkel weinig opvallend tuberkeltje uit een groepje epithelioidcellen bestaande en soms omgeven door enkele zwerfcellen. Ziehl-Neelsen coupe positief. Aan de oppervlakte van het orgaan is hierdoor een peritonitis tuberculose ontstaan, die echter moeilijk als zodanig is te onderkennen. In wezen zien wij een laagje chronisch ontstoken bindweefsel, dat collageen bevat en waarin soms ook wat glad spierweefsel is opgetreden. Met moeite onderscheiden wij temidden van dit weefsel een enkel groepje vervette epithelioidcellen, die in Z.N. coupes desondanks wel degelijk zuurvaste bacillen bevatten.

Negatief is het onderzoek van hart, kliermaag, pancreas, galblaas, schildklier, hersenen, beenmerg en nieren.

Résumerend vonden wij bij deze eend chronische longtuberculose, darm- en spiermaagtuberculose. Subchronische miliaire haarden in de lever, miliaire tuberkels in milt en ovarium,

Discussie.

Als primaire haarden komen in aanmerking de haarden in de longen of het hardje in de darmwand.

De tuberculose van de lever en de spiermaag is ongetwijfeld van recenter datum.

Verschillen in ouderdom tussen de processen in de longen en in het darmkanaal zijn histologisch niet aan te tonen.

Het feit, dat de beide leverhelften in gelijke mate zijn aangetast, zou kunnen pleiten tegen primaire darmtuberculose, waarbij wij zouden verwachten, dat de rechter helft sterker aangetast zou zijn. Voldoende zekerheid hieromtrent achten wij echter niet aanwezig.

De ontstekingsprocessen hebben een vrij sterk floride karakter in longen (snelle uitbreiding, snelle verkazing) en spiermaag. Ook in het laatstgenoemde orgaan namelijk is een sterke neiging tot verkazing waar te nemen naast een weinig karakteristiek epithelioidcelbeeld. Rustiger zijn de processen in de longen en vooral in de milt.

Het histologisch onderzoek van het ovarium en vooral van het aangrenzende gedeelte van het peritoneum leverde een verrassing op, doordat hier tuberculose werd gevonden. Dit in tegenstelling met de verwachting, gewekt door het macroscopisch onderzoek. Noch macroscopisch noch microscopisch deden de processen over het geheel genomen aan tuberculose denken. Histologisch kreeg men de indruk, dat hier twee processen naast elkaar bestonden. Eenerzijds een chronische niet specifieke ontsteking, anderzijds in dit reeds ontstoken weefsel het optreden van epithelioidcelhaardjes.

Wij achten hier het aannemen van tweeërlei factoren voor het ontstaan van genoemd beeld de meest aannemelijke verklaring. M.a.w. de tuberculosehaardjes zijn hier gevormd in door andere factoren chronisch ontstoken weefsel. Wat die andere factoren geweest zijn, is moeilijk achteraf te zeggen. Wij kunnen hoogstens opmerken, dat een *Salmonella* infectie in het spel geweest kan zijn. Weliswaar bleven de agar en bouillon culturen, aangelegd uit het ovarium, steriel, doch deze negatieve bevinding mag niet geacht worden een oude of eventueel reeds overwonnen infectie uit te sluiten.

Hoofdstuk III.

DE PATHOLOGISCHE ANATOMIE EN HISTOLOGIE DER EXPERIMENTELE GEVALLEN VAN EENDEN- TUBERCULOSE.

Het leek ons van belang naast de bestudering der pathologisch-anatomische en histologische veranderingen bij eenden-tuberculose na te gaan wat de reactie zou zijn van de bloedcellen.

Wij weten, dat speciaal de witte bloedcellen lokaal bij allerlei ontstekingsprocessen optreden en uiteraard laat dit niet na op het bloedbeeld zijn stempel te drukken. Daar echter het bloed slechts goed tijdens het leven van het dier te onderzoeken is, moesten wij dus de beschikking hebben over levende tuberculeuze eenden. Om eerder vermeldde redenen konden wij daarbij niet beschikken over spontaan opgetreden gevallen.

Hier moest dan ook de dierproef te hulp genomen worden, die het voordeel heeft tijdig over de nodige tuberculeuze eenden te kunnen beschikken. Als nadeel staat daartegenover, dat de gevallen, die wij dan onder ogen krijgen, niet volkomen identiek zijn met de „spontane”. Wij komen hierop nader terug. Waar wij in dit hoofdstuk nu vervolgens in het kort de pathologisch-anatomische afwijkingen der gevallen van experimentele tuberculose gaan bespreken, dienen wij daarbij voorop te stellen, dat de klemtoon zal moeten vallen zowel op de overeenkomsten als op de verschillen tussen deze serie en de vorige.

Als proefdieren werden gebruikt éénjarige vrouwelijke Khaki Campbell eenden.

Proefeend 3.

Dit dier werd intramusculair ingespoten met ongeveer $\frac{1}{2}$ mgr. virulente aviaire tuberkelbacillen, geïsoleerd uit een spontaan aan tuberculose gestorven eend,

Het dier stierf 84 dagen post infectionem.

Sectie: Sterk vermagerde eend. Grote tuberculeuze haard in het spierweefsel op de entplaats, die bestond uit spekkig weefsel, waarin weinig of geen regressie was aan te tonen. De lever is vergroot, geelbruin van tint met donkerder vlekken. Zowel

aan de oppervlakte als op de sneevlakte zien wij fijne grijswitte puntjes en vlekjes. De milt is gezwollen en week van consistentie.

Histologisch onderzoek.

S p i e r h a a r d. Pakketten en strengen epithelioid weefsel, die neiging hebben in toto te verkazen. Daartussenin jong granulatiweefsel, sterk geïnfiltreerd met witte bloedcellen, voor een belangrijk deel uit polynucleairen bestaande. Enkele grotere geheel verkaasde haardjes hebben een haag van „foreign-body” reuzencellen rondom zich.

L o n g e n. Een enkel submiliair tuberkeltje, deels opgebouwd uit epithelioidcellen, waartussen soms reuzencellen. Dikwijls is in het haardje de longstructuur nog te herkennen. De overgang naar het normale longweefsel verloopt dikwijls geleidelijk via een zoompje pneumonisch longweefsel. In dit perifocale ontstekingsweefsel spelen dan naast kleine en grote rondcellen polynucleaire leucocyten een belangrijke rol. De bacillen zijn practisch geheel gelocaliseerd in het epithelioide weefsel. Hier en daar beginnende verkalking van capillairendotheliën.

L e v e r. In de lever is zeer veel amyloid afgezet, waardoor het eigenlijke parenchym grotendeels atrophisch is geworden. Een tamelijk groot aantal submiliaire haardjes is over het orgaan verdeeld. Deze bestaan uit epithelioidcellen, die „koud” in het leverweefsel liggen en een weinig actieve indruk maken. Soms vertonen zij centraal geringe verkazing, of wel, ’n groepje polymorphkernige leucocyten heeft zich in het centrum verzameld. Soms treedt gedeeltelijke coagulatieneecrose van de haardjes op. Het aantal bacillen is over het algemeen niet zo groot en practisch nihil in de gecoaguleerde necrotische gedeelten.

Onafhankelijk van het voorkomen der tuberkels zien wij enige cellige infiltratie van de lever in de vorm van kleine en grote rondcellen.

M i l t. Het miltweefsel bevat veel grote rondcellen, dikwijls in mitose aangetroffen. Vrij veel polynucleaire leucocyten ook. Het orgaan is dicht doorzaaid met submiliaire haardjes, waarvan wij een drietal groepen kunnen onderscheiden:

- a. Perivasculaire haardjes, ovaal of langgerekt van vorm, geheel bestaande uit epithelioidcellen, waarvan een deel soms gecoaguleerd necrotisch kan zijn.
- b. Dito haardjes, doch zonder centraal bloedvat.
- c. Haardjes, die geen centraal bloedvaatje bezitten en neiging tot verkazing vertonen. De grootste zijn metterdaad dan

ook deels verkaasd en bezitten in het centrum naast veel polymorphkernige leucocyten veel kern- en celdetritus. De grootste groep echter brengt het niet verder dan tot een centrale ophoping van polynucleaire leucocyten.

Van de overige organen was slechts het ovarium afwijkend, daar ook in dit orgaan een enkele submiliaire epithelioidcel tuberkel werd waargenomen bij het histologisch onderzoek.

Proefeend E. 4.

Besmetting als E. 3. Gestorven 59 dagen post infectionem.

Sectie: Vrij sterk vermagerde eend. Grote haarden in de spieren op de entplaats, wit spekkig weefsel, dat hier echter grotendeels verkaasd is. De roodbruine lever is niet vergroot, doch dicht doorzaaid met miliaire tot submiliaire grijswitte haardjes, die iets prominieren. De overige organen, inclusief de milt zijn normaal met uitzondering van de nieren, waarin geringe uraatafzettingen zijn opgetreden.

Histologisch onderzoek.

Spierhaard. Het histologisch beeld is hier in grote trekken gelijk aan dat bij proefeend E. 3. Echter treedt het granulatiweefsel hier het meest op de voorgrond. De cellige infiltratie is minder sterk en het epithelioid weefsel speelt ook een kleinere rol, verkaast spoediger en staat wat het celbeeld betreft dichter bij de gewoekerde histiocyten en fibroblasten.

Longen. Histologisch worden in de longen een aantal miliaire tuberkels gevonden, waarbij het epithelioid weefsel echter weinig specifiek van aspect is en geleidelijk overgaat via een smalle pneumonische zone, in het luchthoudend weefsel. Verkazing treedt spoedig op, waarbij aan de rand van het levende en het necrotische weefsel dikwijls „foreign-body” reuzencellen optreden.

Lever. Doorzaaid met tuberculeuze haardjes. Het centrum daarvan doet zich veelal voor als 'n rond epithelioid tubelkeltje, dat veel bacillen blijkt te bevatten. Daarop volgt echter een zone niet karakteristiek weefsel uit gewoekerde cellen van het R.E.S. gevormd, dat perifeer geen scherpe begrenzing heeft, geleidelijk het leverweefsel infiltreert en het parenchym doet atrophieeren. In dit weefsel vindt men slechts zelden zuurvaste staafjes in Z.N. coupes. Regressie treffen wij niet aan.

Proefeend E. 5.

Infectie als E. 3. In slechte toestand afgemaakt 82 dagen post infectionem.

Sectie: Vermagerde eend. Tuberculeuze haard op de entplaats als E. 3. In de longen een drietal miliaire tuberkels met een hyaliene rand en een verkaasd centrum. Iets vergrote geelbruine lever, waarin talloze kleine, iets prominere niet scherp omschreven haardjes van een lichtgele tint. Overige organen geen bijzonderheden.

Histologisch onderzoek.

Spierhaard. Gelijk aan E. 3, met echter deze verschillen, dat het epithelioide weefsel hier minder karakteristiek tot ontwikkeling is gekomen en wat meer verkazing is opgetreden. Ook overheersen de polynucleaire leucocyten hier minder. Een enkele maal ook geringe verkalking.

Longen. De longhaardjes bestaan centraal uit verkaasd weefsel. Daaromheen een ring van niet zeer karakteristieke epithelioidcellen, waarop geleidelijk een smalle zône ontstoken longweefsel volgt, waarin veel leucocyten, polymorphkernige, doch meer nog kleine en grote rondcellen.

Lever. Doorzaaid met proliferatieve infiltrerende haarden en haardjes, waarvan de cellen het type hebben van gewoekerde cellen van het R.E.S. en zich perifeer ook in het niet gewoekerde R.E.S. verliezen zonder enig onderscheid in celtipe. Atrophie en degeneratie van het parenchym. In 't centrum van deze haarden ligt echter dikwijls een rond groepje cellen, die een blaziger groter kern hebben, een groter protoplasma, kortom meer van het type der epithelioidcellen zijn. Zij zijn echter weinig vitaal meer. Niet alle kernen zijn meer gekleurd en er treedt coagulatieneecrose op.

Min of meer diffuus zien wij in de lever cellige infiltratie, vooral van grote rondcellen, doch ook polymorphkernige leucocyten zijn niet zeldzaam.

De proliferatieve ontstekingshaarden bevatten zeer weinig bacillen, de meer specifieke centrale gedeelten practisch in het geheel geen zuurvaste staafjes. Wel soms korrelig zuurvast materiaal.

Milt. Enkele submiliaire epithelioidceltuberkels, deels overgaande in gecoaguleerd necrotisch weefsel en geen duidelijke bacillen bevattend. Wel soms wat korrelig zuurvast materiaal.

De haardjes liggen practisch koud in het miltweefsel, voor zover althans bij dit orgaan goed is na te gaan.

D a r m. Geen afwijkingen van tuberculeuzen aard. Z.N. coupe negatief.

Proefeend E.6.

Infectie als E. 3. Gestorven 56 dagen post infectionem (intercurrent, aan een inwendige verbloeding vanuit een gebarsten eifollikel).

Sectie: Cadaver in matige voedingstoestand. Spekkig hyaliene haar in het spierweefsel op de entplaats met fijne dofgele regressieplekjes. Grote geelbruine, wat gevlekte lever, die wat murw van consistentie is. Eén der grote eifollikels is leeggelopen en geeft een ruim $\frac{1}{2}$ cm lange scheur met doorbloedde wondranden. Het gehele ovarium is ingebed in een groot bloedstolsel en ook vinden wij in de buikholte een geringe hoeveelheid vrij bloed.

Behalve gering longoedeem verder geen bijzonderheden.

Histologisch onderzoek.

S p i e r h a a r d. Weinig karakteristiek, cellig geïnfilteerd geweekerd mesenchym. Hier en daar neiging tot het ontstaan van meer typische epithelioidcelhaardjes, die dan echter ook snel in verkazing overgaan.

L e v e r. Sterke amyloidose. Infiltraties vooral rondom de grotere vaten. Hoofdzakelijk grote rondcellen. Soms ook enkele polymorphkernigen er tussen. Diffuus verspreid door de lever een vrij groot aantal submiliaire tuberkels „koud” in het leverweefsel liggend. Zij bestaan centraal uit weinig compact weefsel, dat gevormd wordt door epithelioidcellen, die dikwijls echter weinig typische kernbeelden vertonen en meer op rustende cellen van het R.E.S. of histiocyten gaan gelijken. Er is in de haardjes dikwijls coagulationecrose opgetreden, merkwaardigerwijs speciaal perifeer, soms als een ring om het levende centrum heen. Bacillen komen slechts voor in de levende, meestal dan centraal gelegen cellen en ook daar slechts in zeer gering aantal.

M i l t. Vele submiliaire tuberkels, volkomen identiek aan die in de lever.

L o n g e n, n i e r e n, d a r m geen bijzonderheden.

Proefjeend 22.

Intramusculair ingespoten met $\frac{1}{2}$ cc van een suspensie van virulente tuberkelbacillen ter dikte van No. 1 volgens de nephelometer van Mc Farland, overeenkomend met ongeveer $\frac{1}{2}$ mgr bacillen. Het dier werd in slechte toestand gedood 48 dagen post infectionem.

Sectie: Op de entplaats een grote, goeddeels verkaasde haard in het spierweefsel. De milt is week van consistentie en sterk vergroot. Bovendien is dit orgaan doorzaaid met vele miliaire tot submiliaire grijswitte haardjes. De lever is vergroot, geel tot roodbruin gevlekt en dicht doorzaaid met miliaire iets hyaliene tuberkels, die soms conflueren. Longen en overige organen geen afwijkingen.

Histologisch onderzoek.

Spierhaard entplaats. Enkele grote verkaasde haarden worden aangetroffen, die naast veel kerndetritus een matig aantal zuurvaste bacillen bevatten en een aantal polymorphkernige leucocyten. Tot een karakteristieke ontwikkeling van epithelioidcellen is het nergens gekomen. Wel zien wij woekerd jong granulatiweefsel, dat infiltratief de, in de omgeving sterk gedegenerende spierbundels, binnendringt en sterk diffuus doorzaaid is met allerlei soorten zwerfcellen, waaronder echter polymorphkernige leucocyten een belangrijke plaats innemen. De gewoekerde cellen zijn afkomstig zowel van fibroblasten eventueel histiocyten, als ook endothelien. Slechts aan de periferie zijn dit vitale cellen, in het centrum van de haard zijn zij daarentegen meestal gedegeneerd tot necrobiotisch, gezien de veranderingen aan cellen en kernen. In het granulerende weefsel zijn zuurvaste bacillen slechts zeer schaars aanwezig.

Lever. Sterk gedegeneerd tot necrobiotisch parenchym, waarbij de celbalkenstructuur is teloor gegaan. Geen amyloidose. Er bevindt zich veel cellig infiltraat in het orgaan, soms perivasculaire, soms rondom nader te noemen haardjes, soms diffuus verspreid. Vooral grote rondcellen, doch ook verschillende polynucleaire leucocyten merken wij daarbij op. Van een bijzondere perifocale localisatie is echter in het algemeen geen sprake. In dit dus diffuus veranderd leverweefsel liggen vele weinig scherp omschreven haardjes, opgebouwd uit gewoekerde cellen van het R.E.S., die zich echter niet ontwikkeld hebben tot typische epithelioidcellen. Hun kernen zijn namelijk meestal kleiner en donkerder, terwijl het protoplasma minder groot, enigszins fibrinoïd van structuur en flets gekleurd is. Dikwijls

treedt een soort coagulatieneecrose op, terwijl ook degeneratieverschijnselen van de kernen veelvuldig optreden. In Ziehl-Neelsen coupes ontdekken wij slechts met moeite hier en daar een enkele bacil in sommige van deze haardjes.

Milt. De miltpulpa is bloedrijk en ook zeer rijk aan cellen. Grote rondcellen zijn daarbij wel de belangrijkste groep, doch ook vrij veel polynucleairen treden op. Het miltweefsel is doorzaaid met vele kleine haardjes, gevormd door woekerende plaatselijke elementen. Tot typische epithelioidcellen komt het ook hier evenmin als in de lever. Wel treedt veelvuldig in deze haardjes necrose op, die op het eerste gezicht zeer veel gelijkt op de coagulatieneecrose, die wij bij slepende processen dikwijls waarnamen. Het belangrijkste onderscheid is, dat de soort der cellen, die ten gronde gaan, een andere is. Bovendien is de structuur van de gecoaguleerde necrotische massa hier minder compact.

Zuurvaste bacillen zijn slechts met moeite in de haardjes aan te tonen.

Van de overige organen zijn nog te noemen de longen, die histologisch hyperaemie en gering longoedeem te zien geven en de nieren, waarvan het parenchym sterk gedegeneerd is.

Resumerend gaf deze eend een septisch tuberculeus beeld te zien, waarbij het nergens komt tot een typische ontwikkeling van epithelioid weefsel, zelfs zelden tot verkazing, doch wel tot necrose en degeneraties zowel van de parenchymateuze organen als van het woekerende weefsel, dat de strijd tegen de infectie had aan te binden. Tevens speelden de zwerfcellen hier een belangrijke rol. In overeenstemming met het toxisch septicaemische proces was het aantal daadwerkelijke gefagocyteerde tuberkelbacillen zeer gering.

Proefend 23.

Intraveneus geïnjecteerd met virulente aviaire tuberkelbacillen in een dosis, die de helft bedroeg van de hoeveelheid, die bij proefend 22 werd gebruikt.

Het dier sterft 38 dagen post infectionem.

Sectie: De milt heeft de grootte van een flinke knikker verkregen en zit vol grijswitte, miliaire, wat prominerende haardjes. Op het aangrenzende peritoneum heeft zich een geringe peritonitis ontwikkeld in de vorm van kleine tuberkels.

De lever is weinig vergroot en roodbruin van kleur. Echter dicht doorzaaid met miliaire, iets hyaliene tuberkels.

Ook in de longen een tweetal haardjes. E wel ter grootte

van een halve erwt. Eén er van is door een pneumonisch gebied omgeven. Nier jicht* wordt aangetoond.

Histologisch onderzoek.

L o n g e n. In coupes van dit orgaan zijn enkele tuberkels en confluenttuberkels aan te treffen, die een tamelijk specifiek karakter dragen naast een vrij grote neiging tot verkazing. Perifeer vinden wij enig cellig infiltraat, dat voor een groot deel uit kleine lymphocyten bestaat.

In Z.N. coupes blijken de haardjes zeer veel bacillen te bevatten.

L e v e r. Groot aantal ronde epithelioidcelhaardjes, deels omgeven door infiltraat, dat een gemengd karakter heeft en o.a. vrij veel polymorphkernige leucocyten bevat. De haardjes beslaan tezamen ongeveer $\frac{2}{3}$ van het oppervlak der coupes.. In de niet ontstoken gebieden zien wij degeneratie en atrophie van het leverparenchym, doch weinig of geen woekering van het R.E.S.

Het kernbeeld van de epithelioidcellen is dat van vrij flinke cellen met behoorlijk grote lichtgekleurde kern. Er is weinig neiging tot verkazing, wel zien wij hier en daar vervettingsverschijnselen.

De haardjes bevatten talrijke zuurvaste bacillen, die daarbuiten nagenoeg niet worden gevonden.

D a r m. Catarrhale enteritis met een sterke ophoping van lymphocyten in de mucosa. Daarnaast treffen wij in mucosa en submucosa enkele ronde tuberkeltjes aan, die stampvol bacillen blijken te zitten.

M i l t. Talrijke ronde haardjes, die vrij snel tot verkazing overgaan en practisch steeds vervetting tonen. In de verkaasde massa's worden regelmatig polymorphkernige leucocyten gevonden. De kernen van de epithelioidcellen, waaruit deze haardjes bestaan, zijn dikwijls donker van tint en liggen niet ver uit elkaar. De grens ten opzichte van het „gezonde” miltweefsel is doorgaans niet scherp. Dit overgebleven miltweefsel is hyperaemisch en rijk aan allerlei zwerfcellen. De haardjes bevatten een groot aantal bacillen, vooral gelocaliseerd in de levende epithelioidcellen.

Behalve in de haardjes komen ook in het miltweefsel daarbuiten enkele cellen voor, die reeds met een min of meer sterke bacillenphagocytose zijn begonnen.

Ovarium. Verschillende epithelioidceltuberkels met vrij dicht opeenliggende, dikwijls wat pycnotische kernen. Hier en daar enige verkazing centraal. Er is een geringe cellige infiltratie, hoofdzakelijk uit rondcellen, vooral vrij veel kleine lymphocyten bestaande.

Het bacillengehalte in de haardjes is hoog.

Geen afwijkingen worden gevonden in coupes van spiermaag, hersenen en beenmerg, terwijl in de nieren slechts een vrij sterke parenchymateuze degeneratie zonder ontstekingsverschijnselen is te constateren.

Proefend 24.

Injectie als nummer 22.

Gestorven 69 dagen post infectionem.

Sectie: Grote necrotische haard in het spierweefsel op de entplaats omgeven door een $\pm$ 3 mm dikke wand spekkig tuberculeus weefsel. Ook in de wand op verschillende plaatsen nog kleine regressieplekjes.

Craniaal in de rechter longhelft een oppervlakkig gelegen erwtgroot, centraal verkaasd haardje. In aansluiting hieraan een locale geringe tuberculeuze aandoening van de thoraco-cervicale luchtzak. Zowel de lever als de milt zijn sterk vergroot en bevatten zeer veel miliaire haardjes. Overige organen normaal.

Histologisch onderzoek.

Spierhaard. De wand van het necrotische weefsel in de spierhaard blijkt te bestaan uit velden en strengen epithelioidweefsel, onderling gescheiden door stroken collageen bindweefsel.

Een enkele grote verkaasde haard is hierbij. Ook in de kleinere haardjes, die uit vrij dicht opeenliggende cellen met pycnotische kernen zijn samengesteld, komt veel verkazing voor, doch meer nog vette degeneratie. Soms bezit het epithelioide weefsel enkele Langhans'se reuzencellen. Cellige infiltraten vinden wij practisch nergens. De Ziehl-Neelsen coupe laat zien, dat een grote massa bacillen in het epithelioide weefsel is geconcentreerd.

Longen Velden en strengen epithelioid weefsel, gescheiden door bindweefsel, dat naast vrij veel collageen een geringe cellige infiltratie vertoont van gemengd karakter, waarbij soms de kleine lymphocyten op de voorgrond treden.

Naast veel bacillen zien wij ook veel detritus van bacillen.

Luchtzak. De bouw van het tuberculeuze weefsel gelijk op dat van de longen in dit geval. Zowel daar als ook hier is het kerntype van de epithelioidcellen dikwijls pycnotisch. Vetinfiltratie en beginnende verkazing is een veel voorkomend verschijnsel. Bij de cellige infiltratie spelen kleine en grote rondcellen de belangrijkste rol. Ziehl-Neelsen coupes als bij de longhaarden.

Lever. Geen amyloid. Wel sterke degeneratie en atrophie van het parenchym, waardoor de mesenchymale elementen wat meer op de voorgrond treden en de lever iets geïndureerd schijnt.

In het leverweefsel liggen een groot aantal haardjes ingebed. Zij zijn meestal practisch geheel verkaasd en bezitten slechts een smalle zoom van epithelioidcellen of gedegenererde cellen van het type der „foreign-body” reuzencel. Soms jonge haardjes in het beginstadium van ontwikkeling. De oudere zijn dikwijls afgekapseld door 'n dun laagje jong bindweefsel, dat soms enkele polymorphkernige leucocyten of (meestal grote) rondcellen bezit. De haardjes zijn niet arm aan bacillen, doch rijker nog aan bacillendetritus.

Milt. Vrij diffuus aangetast. Soms ophopingen van weinig karakteristieke gewoekerde cellen tot haardjes, die deels verkaasd, deels gecoaguleerd zijn. Het bacillengehalte is niet groot en zelfs zeer gering in de gecoaguleerd necrotische plekjes.

Ovarium. Enkele necrotische follikels. Enkele kleine miliaire haardjes, die vrij veel bacillen bevatten.

Beenmerg: negatief.

Nieren. Parenchymateus gedegenererd. Geen tuberculeuze afwijkingen of zuurvaste bacillen.

Proefend 26.

Injectie van $\frac{1}{2}$ cc aviaire tuberkelbacillen suspensie (dikte Mc Farland 1) in de linker postthoracale luchtzak.

Gestorven 86 dagen post infectionem.

Sectie: De linker postthoracale luchtzak is omgevormd tot een platte schijf tuberculeus weefsel, die grotendeels is verkaasd. Soms is nog iets van een lumen waar te nemen, waarin zich dan wat purulente inhoud bevindt. De aangrenzende linker middelste thoracale luchtzak is niet meer aan te tonen en

waarschijnlijk opgenomen in het proces van de achterste. Aan deze luchtzaktuberculose links sluit zich in het caudale deel der linker long een zeer grote grotendeels verkaasde tuberculeuze haard aan, perifeer voor een klein gedeelte uit spekkig weefsel gevormd. De haard is niet scherp begrensd, de verkaazing treedt meest snel op en spaart soms bepaalde plekjes, waardoor z.g. „bloedpunten” ontstaan. Ook in de rechter longhelft een, hier knikkergrote, haard, die dezelfde bouw vertoont. Bovendien zijn de longen doorzaaid met kleine en kleinste haardjes, die prominieren, soms een donker zoompje als afgrenzing bezitten en gemeen hebben, dat spoedig regressie optreedt, zodat wij geen zuiver hyaliene tuberkels te zien krijgen. In de thoracocervicale en de rechter thoracale luchtzakken hier en daar enkele gewoekerde, deels verkaasde haardjes. De lever is sterk vergroot (160 gram), geelbruin van kleur. Op snee-vlakte hier en daar een enkel klein grijswit haardje, dat wijst op een gering aantal ontstekingshaarden naast sterke amyloidose. Er zijn circulatiestoornissen opgetreden. Naast veneuze hyperaemie van de buikorganen treft de grote hoeveelheid transsudaat met veel fibrine, die zich in de beide peritoneale leverzakken, maar vooral in de rechter, heeft afgezet en als een dikke laag met een totaal gewicht van ± 70 gram de leverkapsel bedekt. De laag is gemakkelijk te verwijderen en brengt dan een normale leverkapsel voor den dag. Het gedeelte van de linker leverhelft en de linker peritoneale leverzak, dat grenst aan de linker postthoracale luchtzak, heeft 'n andere bouw. Het parietale en viscerale peritoneum is daar voor 'n belangrijk deel vergroeid. Op de niet vergroeide plaatsen enig purulent exsudaat in het lumen. De leverkapsel is hier sterk verdikt en bevat een laagje tuberculeus, spekkig, gewoekerd, doch voor een belangrijk deel verkaasd weefsel.

De darmen zijn door de sterk vergrote rechter leverhelft verplaatst naar de linkerhelft der buikholte. Er bestaat een generaliseerde peritonitis tuberculosa in de vorm van een groot aantal miliaire, snel verkazende haardjes, vooral gelocaliseerd op het mesenterium, zelden op de darmserosa. Geen vrije inhoud in de buikholte.

De milt is bruin van kleur, sterk vergroot (4—5 maal) en bezit één duidelijke grijswitte tuberkel. Beenmerg macroscopisch normaal.

De nieren zijn sterk gezwollen en bevatten veel uraat neerslagen. Enkele witte neerslagen van uraten vinden wij ook onder het endocard van de linker kamer en op de semilunair kleppen.

Histologisch onderzoek.

Longen. Complexen van snel verkazende en snel uitbrei-

dende haarden, gevormd door epithelioidweefsel, dat meestal echter te kernrijk is om een typerend effect te geven. Er is een geringe cellige infiltratie van gemengd karakter en deels overlapt door een sterke perifocale hyperaemie. Ook oedeem rondom de haarden, die veel bacillen bevatten. In de nabijheid van de abnormale gedeelten geringe verkalking van de alveolen-septa. Tussen enkele grotere haarden in zien wij reeds enige collageenvorming.

Luchtzak. De wand bestaat uit een dikke mantel van collageen bindweefsel, waarin, speciaal centraal, enkele epithelioidcelhaardjes zijn ingebed. Daarop volgt een dikwijls onderbroken zoom van epithelioidcellen, terwijl ten slotte het lumen van de luchtzak is gevuld met een verkaasde, deels gecoaguleerd necrotische massa.

Er is slechts weinig infiltratie, deels uit polymorphkernige leucocyten bestaande.

Lever. Sterke amyloidose. Leverparenchymcellen zijn slechts zelden meer te onderkennen en dan nog zijn zij gedege-nereerd. Kalkafzettingen, vooral in de wanden der levercapil-lairen, zijn geen uitzondering.

In de lever treffen wij overigens ook een klein aantal tuber-kels aan, die koud te midden van het omringende weefsel lig-gen en slechts enkele bacillen bevatten. Enkele gedeelten van de leverkapsel zijn chronisch tuberculeus ontstoken. De epithelioid-cellen spelen hier geen grote rol. Wel vinden wij veel verkaasde of gecoaguleerde necrotische haarden.

Milt. Hyperaemisch en celrijk. Er is een algemene reactie, ook van de reticulumcellen, die zich soms groeperen tot weinig scherp omschreven groepjes. Hierin zijn dan met Z.N. kleuring soms vrij veel bacillen aan te tonen.

Nier. Slechts degeneratie van het epitheel en soms geringe kalkneerslagen in het epitheel van de tubuli. Geen tuberculeuze veranderingen. Ziehl-Neelsen coupe negatief.

B e e n m e r g e n D a r m negatief.

Proefend 27.

Injectie als proefend 22.

Het dier sterft 56 dagen post injectionem.

Sectie: Grote haard in spierweefsel op de entplaats.

De caudale toppen van beide longhelften hebben een hae-

morrhagisch pneumonisch aspect. Enkele grotere en kleine prominierende hardjes liggen in deze gebieden. De roodbruine lever is vrij dicht doorzaaid met miliaire tuberkels, de milt septisch gezwollen. Bovendien wisselen grijze en rode vlekjes elkaar hier af, zowel aan de oppervlakte van het orgaan als op doorsnee. Enkele kleine tuberkels in de wand van de post-thoracale, de buikluchtzakken en de cervicale luchtzak.

Histologisch onderzoek.

L o n g e n. Enkele longgedeelten met haemorrhagisch sereuze pneumonie, waarin enkele tuberculeuze haarden liggen. Deze haarden dragen een weinig specifiek karakter en bestaan uit gewoekerde mesenchymale cellen, waartussenin vrij veel zwerfcellen, veel polynucleaire leucocyten en grote mononucleairen, die ook in het grensgebied een belangrijke rol spelen. Verkazing treedt vrij spoedig op in het centrum van de haarden. Het aantal bacillen is relatief niet groot en hoofdzakelijk geconcentreerd in, en direct om het verkaasde centrum. In de omgeving van de haarden zien wij een enkele maal verkalkingsprocessen in het longweefsel.

L e v e r. Degeneratie van het leverparenchym, enige reactie van het R.E.S. en sterke (vooral perivasculaire) infiltratie met grote rondcellen.

Verspreid liggen in het leverweefsel een aantal miliaire ronde tuberkels, uit cellen bestaande, met een zeer flets gekleurd protoplasma en ronde pynotische of langgerekte kernen. Echte verkazing treedt in deze hardjes niet op, wel coagulatienecrose, terwijl het aantal bacillen hierin uiterst gering is.

M i l t. Algemene reactie met een sterke ophoping van (voornamelijk grote) mononucleaire cellen, waartussen ook een vrij hoog percentage polynucleairen voor den dag komt. In dit cellen kernrijke weefsel zijn ronde lichtgekleurde hardjes uitgespaard, uit epithelioidcellen met grote blazige kernen en flets protoplasma bestaande. Een enkele maal zien wij beginnende coagulatienecrose. In de hardjes zijn slechts met moeite hier en daar enkele zuurvaste bacillen aan te tonen.

N i e r e n. In de wand van een grote vene wordt een kleine tuberkel gevonden van hetzelfde type als in de milt, met perifeer een gering cellig infiltraat.

In Z.N. coupes van dit hardje worden enkele zuurvaste bacillen aangetroffen.

Het nierweefsel is gedegeneerd.

Spiermaag, hersenen en beenmerg geen bijzonderheden.

Proefeend 28.

Injectie als proefeend 22.

Het dier sterft 72 dagen post infectionem.

Sectie: Grotendeels verkaasde haard in het spierweefsel op de entplaats. Verschillende miliare haarden in het longweefsel. Verder is de linker postthoracale lutzak vrij sterk aangetast. Vele prominierende ietwat grauwe tuberkels bedekken hier de wand. Miliartuberculose van de lever en de (gezwollen) milt. Enkele tuberkels op de sereuze vliezen van de buikholte.

Histologisch onderzoek.

L o n g e n. Tuberkels en confluenttuberkels. Vooral de laatste zijn dikwijls afgekapseld door sterk collageen bindweefsel, dat ook schotten afgeeft tussen de haarden in. Dit bindweefsel is geïnfilteerd met gemengd cellig infiltraat. De eigenlijke tuberculeuze haarden hebben een verkaasd centrum, omgeven door een zône goed ontwikkeld epithelioidweefsel.

In het omringende lutchthoudende longweefsel zien wij soms verdichting en verkalking optreden.

L e v e r. Het grootste gedeelte van de lever wordt ingenomen door typische epithelioidceltuberkels, die meest rond en scherp omschreven zijn, soms echter het leverweefsel meer diffuus infiltreren. Centraal zien wij in de haardjes, die stampvol bacillen zitten, vervetting of verkazing. Rondom de tuberkels meestal een groepje infiltraatcellen, meest grote rondcellen of cellen van het histiocyentype, terwijl de grootste haardjes reeds in geringe mate afgekapseld zijn. Het leverparenchym zelf is gedegenereerd.

M i l t. Zelfde beeld als de lever. De ophopingen van grote rondcellen om de haardjes heen zijn hier groter in omvang, terwijl daartussen ook niet zelden vrij veel polynucleaire leucocyten voorkomen.

D a r m. Confluenttuberkels, meest subsereus gelegen, doch soms ook de gehele darmwand in het proces betreffend. Typisch epithelioidweefsel. Infiltraat speelt hier practisch geen rol. Wel zien wij afkapseling door collageen bindweefsel. Een kleine tuberkel, die in de muscularis ligt, is door een uit fibro-

blasten bestaande dunne, korte streng verbonden met de mucosa. In deze streng komen geen bacillen (meer) voor, wel, in groot aantal, in de tuberkel zelf. De enigste afwijking, die de mucosa zelf daar ter plaatse nog te zien geeft, is een geringe ophoping van kleine lymphocyten in het diepste gedeelte van de sub-mucosa. Dit is te beschouwen als een tuberkel, die enterogeen is ontstaan, doch waarbij de mucosa zelf zich herstelde van het proces.

Elders in de mucosa komen wel enkele kleine tuberkels voor.

Mesenterium. Ook in het scheid zien wij tuberculeuze processen, overeenkomend met die van darm en subserosa.

Overige organen (inclusief beenmerg) negatief.

Hoofdstuk IV.

BESPREKING EN VERGELIJKING VAN DE SPONTANE EN DE EXPERIMENTELE GEVALLEN VAN EENDENTUBERCULOSE.

I. Het patholoog-anatomisch onderzoek.

In beide groepen gevallen troffen wij in principe dezelfde processen aan. De tuberkelbacillen veroorzaken in het eendenorganisme chronisch proliferatieve ontstekingsprocessen, die wij als volgt kunnen beschrijven:

Afgezien van de verschillen tussen kippen- en eendentuberculose, waarop in het eerste hoofdstuk reeds is gewezen, kunnen wij zeggen, dat de tuberculeuze haarden in eendenorganen hetzelfde aspect hebben als die bij de kip.

Ook bij de eend zien wij grijswitte, hyalien-spekkige of dofgeelwitte en dan grotendeels verkaasde haardjes en haarden, al naar gelang het stadium van ontwikkeling. De haardjes prominieren alle boven het oppervlak van de omgeving. Een uitzondering hierop vormen de allerkleinste submiliaire tuberkels, die als grijswitte puntjes en vlekjes in dikwijls dichte doorzaaiing speciaal in lever en milt aanwezig kunnen zijn.

Wij wezen reeds op het veelvuldige voorkomen van leveramyloidose. Overigens is in de lever, evenals in de milt, een dichte doorzaaiing met vele kleine procesjes dikwijls moeilijk macroscopisch als tuberculose te diagnostiseren. Temeer daar in beide organen het proces een diffuus of infiltrerend karakter kan aannemen. Een zwelling of vergroting, eventueel gepaard aan een onregelmatig gewolkte of gevlekte oppervlakte en sneevlakte moeten dan de verdenking op tuberculose wekken.

Een der meest opvallende verschijnselen van de eendentuberculose is het veelvuldige voorkomen van luchtzaktuberculose. Soms in de vorm van tuberkels en conglomeraat tuberkels, die meestal oppervlakkig vrij snel verkazen. Soms chronische aandoeningen, waarbij een grote hoeveelheid verkaasd necrotisch materiaal het gehele lumen vult en de wand van de luchtzak veranderd is in wit collageen of ietwat spekkig weefsel.

In de longen, die eveneens vaak zijn aangetast, frappeert soms reeds macroscopisch de aërogene verbreiding van de processen.

De haarden in de longen zijn dikwijls omgeven door een haemorrhagische zône, of een pneumonisch gebied.

Tuberculose van been of beenmerg werd nooit aangetroffen, niertuberculose slechts éénmaal histologisch geconstateerd.

Ovariaaltuberculose werd meerdere malen waargenomen, soms in aansluiting aan peritoneaaltuberculose, een andere maal haematogeen ontstaan.

In overeenstemming met de gegevens uit de literatuur was ook bij de door ons onderzochte gevallen darmtuberculose een zeldzaamheid. De enkele positieve waarnemingen betroffen weinig uitgebreide processen met, zeker bij de spontane gevallen, een sterke neiging tot genezing.

De peritoneaaltuberculose kan een zeer eigenaardig aspect vertonen. Naast de typische gevallen met tuberkels en plakken van, al dan niet verkaasde, conglomeraattuberkels op het peritoneum staan andere gevallen, waarbij soms een stralige uitbreiding van het proliferatieve ontstekingsproces wordt gezien, dat op het eerste gezicht doet denken aan een peritoneaal tumor of wel, een niet typisch licht beslag van granulatieweefsel blijkt van tuberculeuze aard te zijn. Veel exsudaat zagen wij bij peritoneaaltuberculose nooit. Wel transsudaat bij gelijktijdige aandoeningen van de lever.

Als bijzonderheid is nog te vermelden de vondst van een chronische tuberculose van de ductus hepato-entericus bij geval VI. Voor zover mij bekend is bij pluimvee tuberculose van dit orgaan nooit waargenomen.

Nierjicht werd bij 2 der spontane en 3 der experimentele gevallen van eidentuberculose aangetoond.

II. Het histologisch onderzoek.

Inleiding.

Van de eenden, die gedurende ons onderzoek werden geseceerd, werden alle macroscopisch veranderde organen onderzocht, benevens een aantal organen (vooral lever en milt en beenmerg), die bij de sectie normaal leken te zijn. De tuberculeuze processen, die bij het histologisch onderzoek werden aangetroffen, varieerden naar ouderdom en uitbreiding, ook naar bacillenrijkdom en type van het proces, waarbij de laatste variant tevens een al dan niet floride aspect aan het beeld verleende.

Deze variaties traden niet alleen op bij de afzonderlijke tuberculeuze eenden. Ook dikwijls was bij hetzelfde dier het proces in het eene orgaan zeer verschillend van dat in een ander orgaan, terwijl soms ook in één orgaan processen voorkwamen, die onderling nog vrij sterk varieerden.

Voor de volledige gegevens over het histologisch onderzoek kan naar de behandeling van de afzonderlijke gevallen worden verwezen.

Wij zullen in deze samenvatting trachten vanuit pathogenetisch oogpunt een verklaring te vinden voor de verschillende histologische beelden, die wij in onze preparaten tegen kwamen en die hier groepsgewijs zullen worden beschreven.

Na dit algemene gedeelte zal dan nader worden ingegaan op enkele verschillen of specifieke eigenschappen van de tuberculose in de afzonderlijke organen, terwijl als derde onderdeel besproken zal worden enkele veranderingen in de weefsels, die indirect (door stofwisselingsstoornissen) een gevolg kunnen zijn van de tuberculose.

A. Algemene pathogenese van de tuberculose-processen in eendenorganen.

Worden tuberkelbacillen in een orgaan gebracht, of komen zij daar terecht met de bloedstroom mee, dan reageert het organisme hierop. In eerste instantie bleek deze reactie van fagocytair aard te zijn. De bacillen worden opgevangen door mesenchymale cellen, vooral door die, welke tot het R.E.S. behoren, inclusief histiocyten. Deze woekeren en vermeerderen zich gedurende hun fagocytair werking.

In zeer jonge toestand heeft een dergelijk procesje dan nog 'n weinig karakteristieke aspect. Zo doet het zich b.v. in de lever voor als een groepje geactiveerde cellen van het R.E.S., waarbij blijkt, dat het niet alleen reeds fagocyterende cellen zijn, die woekeren (insufficiëntie A). Deze gewoekerde cellen van het R.E.S. hebben iets gezwollen kernen, die echter nog vrij intensief gekleurd zijn. Het is niet onwaarschijnlijk, dat soms ook in dit stadium het organisme ter plaatse de strijd wint en compensatie optreedt. De bacteriën zullen dan na de fagocytose ook gedigereerd worden en het actieve R.E.S. keert tot rusttoestand terug.

Is dit echter niet het geval, dan krijgen wij een vermeerdering, zowel van het aantal bacteriën als van het aantal fagocyterende cellen. Er ontstaat dan een tuberkeltje, dat bestaat uit cellen met een grote lap protoplasma, dat zich met eosine meestal vrij intensief kleurt, welke een grote bleke ovale kern vertonen, de z.g. epithelioidcellen (foto 3). ¹⁾

Ook in deze tweede phase kan het proces tot rust komen en in genezing overgaan, wanneer wij te doen hebben met een dier met veel weerstand en (of) bacillen van geringe virulentie. Het aantal bacillen, dat in de epithelioiden cellen gefagocyteerd

¹⁾ De microfoto's zijn afgebeeld achter de tekst van dit boekwerk.

is, vermindert dan en nadert langzaam tot nul. De epithelioïde cellen degenereren dan langzamerhand, hun kernen worden karyolytisch of vallen uiteen, hun protoplasma wordt veranderd in een amorphe gehyaliniseerde massa (foto 9 en 12). Ook kan vanuit de omgeving een organisatie van het haardje plaats vinden (foto 12). Actieve bindweefselcellen groeien dan het haardje binnen.

In de meeste gevallen, echter is de phagocytaire afweer van het organisme niet voldoende om de bacillen te elimineren, wat dan aanleiding kan geven tot de volgende insufficientieprocessen:

1. De phagocyten worden gedood en verkazen (foto 1 en 4), wat als gevolg heeft de vorming van giftige of minstens lichaamsvreemde stoffen, die ook buiten het haardje diffunderen.
2. Bacterietoxinen treden in sterk vermeerderde mate naar buiten.
3. Ook meerdere bacillen komen vrij en komen buiten het haardje terecht.

Punt 3 kan aanleiding geven tot uitbreiding van het haardje als zodanig of tot het ontstaan van nieuwe haardjes, hetzij als resorptief-tuberkel in de omgeving, hetzij meegevoerd met bloed of lymfe elders in het organisme. Daarnaast echter wordt een prikkel uitgeoefend op de omgeving, waardoor een reactie wordt opgewekt, die wij een perifocale ontsteking zouden kunnen noemen, welke een volgende graad van insufficiëntie (B) aanduidt.

Deze perifocale ontsteking kenmerkt zich door één of meer der volgende eigenschappen:

1. een haag van kleine lymphocyten (foto 2).
2. Een woekeringsreactie van het omgevende mesenchym (foto 1 en 5), het histologisch substraat van insufficiëntie A, dat echter dikwijls gecombineerd is met dat van insufficiëntie B, wanneer het overschot van toxische stoffen niet zo groot is, dat het locale mesenchym wordt verlamd, doch ook zelf nog tijd voor reactie krijgt.
3. Infiltraties van rondcellen (foto 6) of in hevige acute gevallen ook van polynucleaire leucocyten (foto 15). Deze infiltraties gaan welhaast steeds gepaard aan een reactie van het mesenchym, het omgekeerde is niet steeds het geval. Wij kunnen reacties van het omgevende mesenchym aantreffen zonder dat hierbij infiltraties zijn opgetreden, dus uitsluitend wijzend op een al dan niet gecompenseerde insufficiëntie A.

Meestal treffen wij enigszins uitgebreide tuberculeuze veranderingen aan in dit stadium, namelijk waarbij zich haards-

gewijs epithelioide veldjes of strengetjes aan ons voordoen, meer of minder sterk centraal gedegeneerd of verkaasd en ingebed in een geactiveerde bindweefselomgeving, die daarbij dan meer of minder sterk door zwerfcellen (rondcellen meestal) is geïnfiltrerd (foto 1). Zowel de verkaasde massa als het epithelioide weefsel is dan meestal volgepropt met zuurvaste bacillen, terwijl buiten dit gebied slechts zeer schaars bacillen worden aangetroffen (foto 13). Zo nu en dan vinden wij in het epithelioide weefsel ook Langhans'se reuzencellen (foto 3), doch deze bevinding is lang niet altijd constant.

Komt het proces in dezen toestand min of meer tot rust, of eventueel tot genezing, dan gebeurt het volgende met de verschillende samenstellende delen, naast een sterke achteruitgang van het aantal bacillen:

1. Het epithelioide weefsel degenereert en verdwijnt langzamerhand.
2. De verkaasde massa krijgt een homogeen amorph aspect, waarbij de kernpartikeltjes in het bijzonder opgelost worden.
3. Het perifocale bindweefsel krijgt een rustiger aspect. De infiltratie er van wordt minder sterk of gering. De cellen gaan meer lijken op rustende fibrocyten met spitse donkere kern. Ook treedt een relatieve vermindering van het aantal kernen op ten opzichte van de intercellulaire substantie. In laatste instantie zien wij collageenvorming (foto 7 en 8).
4. Er wordt een poging gedaan om te komen tot resorptie van de necrotische haard. Hierbij spelen dikwijls „foreign-body” reuzencellen een grote rol. Soms liggen deze in een aangesloten rij om het verkaasde gebied heen (foto 15). In tegenstelling met de tuberculeuze processen bij de kip zagen wij overigens bij eenden practisch slechts in die gevallen „foreign-body” reuzencellen, waar wij te doen hadden met tot rust gekomen haarden en waarbij de verkaasde, door reuzencellen omgeven, haard niet op zijn beurt gevolgd werd door epitheloid weefsel, door een „tuberculogene” zône. Wel treden de bedoelde reuzencellen soms ook, en dan niet in combinatie met epithelioide cellen, bij snel verkaasde haardjes op.
5. Ten slotte kan organiserend bindweefsel de haard binnendringen.

C. De tuberculeuze processen in de verschillende organen.

Wij hebben bij de bespreking van de pathologische anatomie reeds gezien, dat de uitgebreidheid en de frequentie van het voorkomen in de afzonderlijke organen verschillend was. Ver-

schillende factoren spelen hierbij een rol, waarvan wel de voornaamste zijn:

- a. De pathogenetische ligging van een orgaan in de infectieweg.
- b. De verschillende resistentie der organen tegen een infectie met tuberkelbacillen.
- c. De verschillende histologische structuren der organen.

Deze factoren nu bepalen tevens mede enkele variaties in de histologische beelden, die wij bij de tuberculose der eenden aantreffen.

Het is daarom gewenst na de algemeen pathogenetische beschouwing van de processen successievelijk de verschillende organen de revue te laten passeren.

Wij zullen daarbij dan tevens de gelegenheid hebben op enkele minder gemakkelijk te verklaren beelden de aandacht te vestigen.

Tuberculose van het ademhalingsapparaat.

Pathogenetisch komt hier ter sprake een infectie via de bloedbaan, of aërogeen. Een derde mogelijkheid via het lymphvatenstelsel, bijv. na besmetting van de conjunctivae, lijkt, gezien de weinig ontwikkelde lymphbanen, niet waarschijnlijk. Men zou dan tevens een tuberculeuze lymphadenitis moeten verwachten van de cervicale lymphklieren, die bij eenden aanwezig zijn, wat niet kon worden aangetoond. Het meest waarschijnlijk lijkt ons een besmetting via het water, waarbij dan bacillenbevattende fijne druppeltjes *uit de keelholte* worden geïnspireerd.

Voor de trachea en grote bronchien komt in hoofdzaak alleen de aërogeen infectie ter sprake, hetzij primair, hetzij vanuit dieper gelegen haarden in het ademhalingsapparaat. Het bijzondere van de tuberculose van de voorste luchtwegen is het uitvloeisel van het feit, dat wij met een inwendig lichaamsoppervlak te doen hebben, dus met de mogelijkheid tot zweervorming. De afweer van het organisme is tot één zijde beperkt. Bij een niet al te hevig of uitgebreid proces lukt het dan nog, de door de epitheel laag naar binnen gedrongen tuberkelbacillen als het ware concentrisch aan te vallen (submuceuze tuberkels). Bij uitbreiding van het proces ontstaat echter aan de lumenzijde een defect en het reeds verkaasde centrum komt in open communicatie met het lumen van de betrokken luchtweg, levert een besmettingsbron op, allereerst voor de aangrenzende omgeving met als mogelijk gevolg een uitbreiding in de vlakte. Het enige wat het organisme daar dan tegenover kan stellen, is een walvormige verhoging, aan de zijkanen, wat als een begin van een omtrekkende beweging zou zijn te beschouwen. De uitbreiding van het proces in de diepte voltrekt zich volgens de alge-

mene regels. De epitheellaag gaat bij de zweervorming ten gronde. Soms zien wij echter in de onmiddellijke omgeving van de tuberculeuze haardjes of zweren hyperplastische processen van het epitheel.

De longen van de eend blijken vrij gevoelig te zijn voor een tuberculose infectie. Wij zien er dikwijls uitgebreide processen in.

Tengevolge van de structuur van het longweefsel is het beeld iets afwijkend van dat in andere orgaanen. De ontwikkeling van de eigenlijke tuberkel volgt de algemene regelen. De eventuele perifocale ontsteking echter kan zich, vooral in den aanvang, voordoen als een pneumonische zône. In enkele gevallen kan een tuberculeus proces in de longen ook beginnen als een locale pneumonie (foto 16). Deze beelden zijn echter zeldzaam. Wij moeten dit opvatten als een snel om zich heen grijpend proces, waar als het ware de tijd ontbreekt om tot de vorming van een specifiek granulatiweefsel te komen. De insufficiëntiephase A wordt dan overgeslagen en wij zien een beeld van B insufficiëntie. Verval en exsudatie nemen dan de overhand. Wij zullen ditzelfde zien optreden bij de bespreking van de processen in het spierweefsel op de injectieplaats bij experimentele gevallen van eendentuberculose door intramusculaire inspuiting van tuberkelbacillen.

Ook de uitbreiding in de longen is specifiek voor het orgaan. Daarbij wordt namelijk zeer dikwijls gebruik gemaakt van de luchtweg. In den aanvang zien wij soms catarrhale verschijnselen, waarbij de luchtgangen met afgestoten epitheelcellen zijn gevuld, gepaard aan processen in de omgeving. Het bacillengehalte is dan echter steeds zeer gering. Een andere vorm is deze, dat het epitheliöide weefsel zich uitbreidt in de luchtgangen en de vertakkingen daarvan volgt (foto 1), zoals ook wel beschreven is bij de longtuberculose van het paard en o.a. door Nieberle-Cöhrs wordt aangegeven. In dit soort cellen vinden wij bijna steeds veel zuurvaste bacterien. In hoeverre hierbij ook de afgestoten elementen van de alveolairgangen een rol kunnen spelen bij de genese van de epitheliöide cellen, is uit de coupes niet duidelijk gebleken. Met andere woorden: overgangen van de catarrhale/pneumonie naar de vorming van specifieke epithelioidcelvormsels in de lumina zijn niet duidelijk waarneembaar. Meestal is integendeel tussen deze groepen cellen in de luchtwegen een duidelijk verschil aan te tonen.

Tuberculose van de luchtzakken is niet zeldzaam. De processen kenmerken zich doorgaans door een snelle uitbreiding in

de vlakke en het afstoten van massa's verkaasd weefsel en exsudaat naar het lumen toe.

Tuberculose van het circulatieapparaat.

Tuberculose van het hart werd in de onderzochte gevallen geen enkele maal aangetroffen.

In de grote bloedvaten vonden wij (in aansluiting aan orgaan tuberculose) een enkele maal een subintimale tuberkel.

Tuberculose van het urogenitaalapparaat.

In de nieren, die steeds histologisch werden onderzocht, werd in onze gevallen slechts bij eend 27 histologisch een kleine tuberkel gevonden, gelegen in de wand van een grote vene. In het overige deel van het urogenitaal apparaat, uitgezonderd de ovaria, kwamen geen tuberculeuze afwijkingen voor.

Ovaal t.b.c. werd vier maal gevonden, met in alle gevallen een rustig proliferatief karakter, soms op weg naar genezing.

Tuberculose van het digestieapparaat.

a. Het maagdarmlkanaal is weinig gevoelig. Veranderingen door tuberkelbacillen veroorzaakt zijn zeldzaam en weinig uitgebreid, wat zeker geen gevolg kan zijn van afwezigheid van besmettingskansen.

Spiermaagtuberculose, wat belangrijker nog dan de darmtuberculose, werd in 3 spontane gevallen gevonden, darmtuberculose in 5 spontane en 2 experimentele gevallen aangetroffen. Twee der spontane gevallen waren in het beloop van een peritonitis ontstaan. Histologisch waren de veranderingen steeds sterk proliferatief van karakter en toonden veel neiging tot collageene afkapseling, terwijl infiltraatcellen hier schaars waren.

c. Lever.

Dit orgaan is bij uitstek vatbaar voor tuberculose. In een hoog percentage van de gevallen werd het dan ook aangetoond. De infectieweg is enterogeen en wel met de bloedvaten van de darm mee (waarbij dan meestal aan de darm zelf geen afwijkingen worden aangetroffen!) of wel haematogeen via de grote circulatie.

De processen ontwikkelen zich hier vrij frequent volgens schema. Dit is dan dikwijls fraai te vervolgen door de overzichtelijke bouw van het leverweefsel.

In de niet-epithelioide, maar gewoekerde partijen van het mesenchym doen soms de kleine galgangetjes mee aan de algemene proliferatie (foto 19).

De lever-t.b.c. is dikwijls gecompliceerd, doordat er tegelijk amyloidose gaat optreden.

Moeilijker te interpreteren experimentele gevallen waren de volgende:

- Nr. 4. Oorspronkelijk hadden wij hier te doen met karakteristieke miliaire hardjes met weinig regressie. Daarna echter schijnt het proces een meer floride karakter te hebben verkregen en zijn aan de periferie van de oorspronkelijke hardjes uitgebreide niet karakteristieke granulaties ontstaan met bijmenging van enig exsudaat. In de oorspronkelijke hardjes vinden wij veel, in de andere gedeelten weinig bacillen. Necrose is niet waar te nemen.
- Nr. 5. Wij zien, weinig scherp omschreven, proliferie-harden met overgangen naar het (actieve) R.E.S. Geen duidelijke epithelioidcellen echter. In het centrum van deze, tevens wat geïnfiltreerde gebieden worden kleine ronde hardjes waargenomen, die donkerder en compacter zijn en meestal vrij scherp omschreven. Soms zijn tussen deze twee soorten afwijkingen overgangen aan te treffen. Ook hier verloopt het proces dus weer twee phasig. Een typisch verschil echter met Nr. 4 is het feit, dat hier in de centrale kleine tuberkels practisch geen bacillen worden gezien (wel ietwat zuurvaste korrels, restanten?). In de perifere zône weinig tuberkelbacillen. Verkazing is ook hier nergens aan te treffen. Wel veel rondcellige infiltraten met een hoog percentage polymorphkernige leucocyten (foto 18).

Vermoedelijk zullen wij wel bij deze beide gevallen van lever-tuberculose moeten aannemen, dat de decompensatie-processen, die wij kennelijk zien ontstaan, hun oorzaak vinden in een achteruitgang van de algemene weerstand, waardoor ook de bij het proces betrokken cellen een verminderd ontgiftend vermogen bezitten. Vooral de lever van eend Nr. 5 toont ons duidelijk een „Niederbruchsform”.

Tuberculose van de bloedvormende organen.

a. *Beenmerg.* Noch macroscopisch noch microscopisch werd ooit tuberculose gevonden. Bij intensieve haematogene besmettingen van dit orgaan, zoals deze vooral (doch niet uitsluitend) na kunstmatige infectie optraden, zagen we dikwijls een algehele reactie van het miltweefsel optreden. Min of meer diffuus woekerden dan de elementen van het R.E.S., om zich soms, doch lang niet altijd, te verenigen tot groepjes, die dan meer het karakter van epithelioid weefsel verkregen.

Tuberculose van het spierweefsel op de entplaats.

De grote hoeveelheid bacillen, die tengevolge van de injectie op de entplaats geconcentreerd werd, maakte, dat het proces hier iets anders verliep.

Exsudatieve ontstekingsverschijnselen (acute en subchronische) nemen met spoedige necrose van uitgestrekte gedeelten hier de overhand (foto 5). De echte woekering van epithelioid weefsel daarentegen raakte meer op de achtergrond. Er treedt snel een B insufficiëntie op.

Dikwijls was in het ontstoken weefsel, dat naast veel zwerfcellen in allerlei soort ook veel woekerende mesenchymcellen bevatte, wel een eerste aanduiding te zien van haarden, die uit histiocyten en fibroblasten werden gevormd. Tot een differentiatie van echte epithelioidcellen echter kwam het practisch niet, daar deze haarden al spoedig aan necrose onderhevig waren. Op de grens van de necroshaarden traden veelvuldig „foreign-body” reuzencellen op.

Het eigenlijke spierweefsel verdween tengevolge van degeneratie en atrophie.

Conclusies.

1. Tuberkelbacillen veroorzaken in het organisme van de eend (meestal chronische) ontstekingsverschijnselen, waarbij naast exsudatie en necrose een grote rol gespeeld wordt door de phagocytair afweer.
2. De weefsels vertonen ten opzichte van de tuberkelbacillen dikwijls een grote resistentie

C. Pathologische afwijkingen door stofwisselingsstoornissen tengevolge van eendentuberculose.

Bij tuberculeuze eenden vinden wij ook soms andere afwijkingen. En wel zulke, die in het algemeen worden geïnterpreteerd als gevolg van stofwisselingsstoornissen. In ons geval moeten wij deze abnormaliteiten beschouwen als een indirect gevolg van de tuberculose-infectie.

Het gaat hier om een drietal afwijkingen:

- 1e. Leveramyloidose.
- 2e. Verkalking van de alveolairsepta van de longen (puimsteenlongen).
- 3e. Kalkafzettingen in de nierepitheliën.

1. *Leveramyloidose.* Werd bij 6 van de 17 tuberculeuze eenden waargenomen. Zij wordt histologisch gekenmerkt door het afzetten van een homogene materie tussen de levercelbalken

en de aangrenzende capillairen. Dit amyloid heeft in het haemaluin-eosine preparaat een enigszins fibrinoïde structuur en kleurt zich lichtroze. Met gentiaanviolet blijkt het zich metachromatisch te kleuren. Het verkrijgt dan een wat rode tint, terwijl het overige weefsel zich blauw kleurt.

Tengevolge van de grote tot zeer grote hoeveelheden amyloid, die zich in de lever kunnen afzetten, zien wij degeneratie en atrophie van het eigenlijke leverparenchym, dat ten slotte tot een minimum kan worden gereduceerd (foto 22).

Een correlatie tussen de amyloidose enerzijds en de mate van weefselaafbraak in de tuberculeuze processen van het betrokken dier anderzijds kon in dit materiaal niet met zekerheid worden vastgesteld.

2. Verkalking van de alveolairsepta van de longen.

Voor zover mij bekend is deze afwijking bij pluimvee niet eerder in de literatuur beschreven.

Het proces wordt in de aanvang zichtbaar door een verdikking van de membrana propria van de longcapillairen, die zich dan donkerblauw gaan kleuren. De capillairwand wordt dan stug en staat dikwijls wijd open (foto 21). Later degenereert dan de capillairwand en vinden wij ter plaatse nog slechts donkergekleurde blauwe onregelmatige brokken in het weefsel liggen. Soms beperkt zich de afwijking tot de directe omgeving der tuberculeuze gebieden.

Bij 6 van de 17 eenden werd deze afwijking gevonden.

3. Kalkafzettingen in de epitheliën van de nieren.

Aangetroffen bij 3 van de 17 eenden. Ook deze afwijking heb ik in de literatuur bij pluimvee niet beschreven kunnen vinden, wel bij het rund en de hond. Het beeld doet zich in goed ontwikkelde gevallen als volgt voor.

Donkerblauw gekleurde afzettingen van kalk vinden wij in de epitheliën van de tubuli (foto 20). Op dergelijke plaatsen zijn de epitheelcellen dan geheel verkalkt en hetzij reeds afgestoten in het lumen of nog in structuurverband aanwezig. Daarnaast komen plaatsen voor, waar de cellen slechts licht met donkere brokjes en stukjes beladen zijn. Het epitheel van zulke nieren toont tevens dikwijls sterke degeneratieverschijnselen.

De glomeruli zijn slechts zeer zelden aangetast.

Een vorming van kristallen en naalden, zoals wij bij jicht waarnemen, is hier niet te zien.

D. Vergelijking van de spontane en de experimentele gevallen.

Tussen de „spontane” en de experimentele gevallen werden wel enkele graduele verschillen opgemerkt.

De experimentele waren in het algemeen acuter, de organen dichter doorzaaid met minder uitgebreide, doch talrijker processen. Oude collageen afgekapselde processen, zoals in geval 3 en 4, longen, en 4 en 6, milt, werden in de experimentele serie niet aangetroffen.

Histologisch herkennen wij bij de experimentele serie in de longen vaker de oorspronkelijke longstructuur nog in de haardjes. Ook is de neiging tot vorming van een belangrijk perifocaal pneumonisch gebied hier groter.

Een ander verschil, dat voor den dag trad, is het feit, dat, terwijl bij de perifocale cellige infiltratie het celtype meest gemengd van karakter was, bij de experimentele gevallen dikwijls de klemtoon viel op de polymorphkernige leucocyten, in tegenstelling vooral met de meest chronische processen der „spontanen”, waar dikwijls overheersend grote mononucleairen de eerste toon voerden. Het celtype van het epithelioide weefsel is bij de processen der experimenteel opgewekte tuberculose gevallen dikwijls wat minder karakteristiek. Het epithelioide weefsel is dan celrijker, de kernen liggen dichter bij elkaar en zijn kleiner en intensiever gekleurd.

Tussen de uitersten in staan de spontane gevallen Nr. VII, doch vooral Nr. V en het experimentele geval Nr. 26, die m.i. volkomen op één lijn zijn te stellen.

In ons volgende hoofdstuk zullen wij aantonen, dat bij experimentele gevallen van eendentuberculose een vermeerdering optreedt zowel van de polynucleaire leucocyten als van de grote mononucleairen.

Wij menen nu hier te kunnen concluderen, dat bedoelde haemotologische reacties ook in vele van die gevallen van spontane eendentuberculose, die niet van een rustende, weinig uitgebreide aard zijn, op zullen treden. Hierbij kan gevoegelijk worden aangenomen, dat in acute gevallen de leucocytose, in chronische gevallen de vermeerdering van grote mononucleairen meer op de voorgrond zal staan.

•

Hoofdstuk V.

DE MORPHOLOGIE VAN HET WITTE BLOEDBEELD BIJ NORMALE EENDEN.

Eigen onderzoek.

Na enkele oriënterende proeven was vast komen te staan, dat na intramusculaire injecties van virulente aviaire tuberkelbacillen bij eenden aanzienlijke veranderingen optraden in het witte bloedbeeld.

Daar echter over de normale morfologie van het bloedbeeld bij eenden slechts enkele spaarzaamelijke gegevens in de literatuur konden worden gevonden, bleek het nodig dit onderwerp eerst in behandeling te nemen alvorens significante veranderingen bij experimentele tuberculose konden worden aangetoond.

Wij hebben tot dat doel gegevens verzameld over het aantal rode en witte bloedcellen per cmm en over de onderlinge kwalitatieve en quantitatieve verhoudingen der verschillende witte bloedcellen in het uitstrijkpreparaat.

Voor het tellen van het totaal aantal rode en witte bloedcellen werd in principe gebruik gemaakt van de methode van Hirschfeld en Hoitink. Hierbij werd gebruik gemaakt van nijlblauwsulfaat 1 op 50.000 in physiologische NaCl oplossing als verdunningsvloeistof. In een haematologische pipet wordt eerst opgezogen 0.05 cc bloed en daarna de genoemde verdunningsvloeistof tot 1 cc. Er wordt $\frac{1}{2}$ min. voorzichtig geschud, dan 5—10 min. gewacht om de kleurstof op de cellen te doen inwerken, vervolgens weer $\frac{1}{2}$ min. geschud, waarna dan de telkamer gevuld kan worden en het aantal witte of rode bloedlichaampjes onder de microscoop bepaald in dezelfde (Bürker) telkamer.

Het bleek ons, dat deze methode ook voor eendenbloed goed te gebruiken was, al zijn er factoren, die maken, dat de methode ons meer een benadering dan een absolute bepaling van het aantal bloedlichaampjes verstrekt.

Het blijkt bij deze methode, dat de rode bloedcellen ongekleurd blijven, terwijl de polymorphkernige leucocyten zich donker groenblauw kleuren. De mononucleaire leucocyten en vooral de kleine lymphocyten kleuren zich veel minder intensief en nemen een lichtgroene tint aan. Ook de thrombocyten en spe-

ciaal hun kernen kleuren zich lichtgroen, waardoor, zoals ook Hirschfeld en Hoitink aangeven, verwarring met kleine lymphocyten kan ontstaan.

Voor de differentiatie van deze cellen geven Hirschfeld en Hoitink aan, dat de thrombocyten

- 1e. meest ovaal of langwerpig zijn,
- 2e. meest 1—2 duidelijk blauw gekleurde poollichaampjes bezitten,
- 3e dikwijls in hoopjes liggen.

In ons materiaal bleken de punten 1 en 3 zeer goed voor de differentiatie dienst te kunnen doen. Daarentegen gelukte het ons niet de poollichaampjes met zekerheid waar te nemen, terwijl bovendien het protoplasma van de thrombocyten meestal niet duidelijk was aan te tonen.

Wel bleken de kernen der thrombocyten zich over het algemeen minder intensief en minder gelijkmatig te kleuren dan die der kleine lymphocyten, terwijl ook de contouren minder scherp waren. Ook de afmeting der thrombocyten lag over het algemeen iets beneden die der kleine lymphocyten.

Meer uitgesproken werden deze verschillen door een wijziging in de boven omschreven techniek, als in plaats van een nijlblauwsulfaat oplossing 1 op 50.000 een verdunning 1 op 100.000 werd toegepast. De structuur der lymphocyten inzonderheid bleef dan beter bewaard dan bij de kleuring met een sterkere concentratie nijlblauwsulfaat.

Het dient echter te worden erkend, dat in enkele gevallen steeds twijfel bleef bestaan, als was hun aantal niet zo groot, dat daardoor een belangrijke invloed op het eindresultaat was te verwachten. Hirschfeld en Hoitink geven aan, dat met hun methodiek ook soms bepaalde lichaampjes in het protoplasma der erythrocyten werden gekleurd. Wij namen dat in onze gevallen nooit waar. Wel troffen wij soms enkele polychromatische erythrocyten aan, die een fraaie glanzend groene kleur hadden aangenomen.

Een tweede wijziging in de techniek volgens Hirschfeld en Hoitink werd aangebracht door de inwerkingsduur te verkorten tot op 1 min. Het bleek ons, dat als direct na de vulling en menging der bloedpipet begonnen werd met de telling, het bloedbeeld, dat onder de microscoop werd waargenomen, gelijk was aan dat bij het eind der telling, die minstens 15 min. in beslag nam. Van een intensivering der kleuring gedurende dit tijdsverloop werd nimmer iets waargenomen.

Uitgaande van deze methodiek en gebruik makende van de telkamer van Bürker werden zo bij een aantal eenden een serie onderzoeken gedaan. Het eerste wat ons trof, was dat de

gevonden waarden sterk varieerden. De oorzaken daarvan kunnen in het algemeen zijn:

- 1e. Technische fouten bij de monstername.
- 2e. Variaties tussen de dieren onderling.
- 3e. Variaties bij één dier, zodat de ene dag het aantal hoger of lager kan zijn dan de andere.
- 4e. Variaties bij een dier gedurende het etmaal, mede in verband met voedselopname.
- 5e. Fouten, die inhaerent zijn aan onze telmethode en waarbij het verkrijgen van een meer of minder juist gemiddelde afhankelijk is van het aantal waarnemingen en waarbij het in laatste instantie om kansberekeningen gaat.

Wat het eerste punt betreft, bleek ook ons het overigens bekende feit, dat het monster moet worden genomen uit het stromende bloed, waarvoor wij de vleugelveen met een scherpe pen inciseerden. Maakten wij de opening te klein, zodat slechts een enkele druppel bloed te voorschijn trad, dan was het aantal getelde rode en witte bloedlichaampjes dikwijls aanmerkelijk lager, evenals wanneer partiele verstoppingen van de pipet voorkwamen. Wij moeten hier wel veronderstellen, dat het bloedserum sneller door een kleine opening uittreedt dan de bloedlichaampjes, waardoor min of meer een filtratie ontstaat.

Gedurende het etmaal kunnen bij ieder individu schommelingen optreden in het aantal leucocyten per ccm bloed. Ook onderlinge verschillen tussen de dieren zullen zeker bestaan. Het aantonen van kleine verschillen met genoemde methodiek ondervindt echter grote bezwaren, zodat over deze variabele factoren geen nadere gegevens zijn verzameld.

Oorspronkelijk lag het in de bedoeling de tellingen in duplo uit te voeren, waarbij dan eerst uit de rechter en vervolgens uit de linker vleugel een monster bloed werd genomen. Het bleek toen echter al spoedig, dat het tweede monster steeds een lager aantal bloedcellen aangaf dan het eerste. Gold dit in geringe mate voor de rode bloedlichaampjes, in veel sterker mate nog voor de witte bloedcellen, die in aantal sterk bleken gereduceerd te zijn door de voorafgaande monstername.

Dit dient op rekening van het optredende bloedverlies te worden geschreven, waarbij vermeld kan worden, dat verschillende eenden lang nabloedden. Opmerkelijk was hierbij het feit, dat het aantal witte bloedlichaampjes relatief veel sterker terugliep dan het aantal rode. Het schijnt, dat de reserve aan rode bloedcellen, die in verschillende depôts in het organisme aanwezig is, makkelijker in de circulatie kan worden gebracht dan dit het geval is bij de witte bloedcellen.

In elk geval was voor ons doel dus een herhaalde monstername op korte termijn niet te gebruiken.

Wij zijn dan aangewezen op een herhaalde telling uit één en dezelfde gevulde pipet. Dit geeft allereerst reeds aanleiding tot een beperking in dien zin, dat met de inhoud van één pipet hoogstens 4 of 5 maal de telkamer is te vullen. Bovendien wordt dan de tijdsduur, die verloopt tussen het begin van inwerking van de kleurstof op de bloedcellen en het einde der tellingen te lang, waaronder de duidelijkheid van het celbeeld bleek te lijden.

Wij hebben daarom gemeend ons te moeten beperken tot één telling voor elke monstername en de resultaten hoofdzakelijk groepsgewijs te beoordelen.

Gegevens uit de literatuur wijzen er op, dat schommelingen in het aantal bloedcellen onderhevig zijn aan fasen van het digestieproces. Teneinde deze factor uit te schakelen werden de bloedafnamen 's morgens genomen vóórdat voedsel aan de dieren was verstrekt.

Als laatste factor, die verschillen in onze waarnemingen veroorzaakt, noemden wij de fouten, die ontstaan doordat wij slechts in staat zijn een, ten opzichte van het totaal, gering aantal waarnemingen te verrichten, zodat in wezen onze tellingen berusten op een kansspel.

De mathematica leert ons, dat de kans op een betrouwbaar gemiddelde stijgt met het aantal waarnemingen, dat verricht wordt. Voor ons materiaal kunnen wij daarbij gebruik maken van de formule $m = Vn$ d.w.z. de middelbare fout, de wortel uit de gemiddelde quadratische afwijking ten opzichte van het werkelijke gemiddelde is gelijk aan de wortel uit het aantal getelde cellen. Willen wij de middelbare fout uitdrukken in percentages van het aantal, dan is daarvoor te substituëren

$$v = \frac{100 Vn}{n}$$

Veronderstellen wij, dat in een bepaald monster eendenbloed 20.000 leucocyten per cmm voorkomen, dan betekent dit, dat wij in 250 hokjes van de Bürker telkamer (waarvan de grote quadranten, die bij de telling der witte bloedcellen gebruikt worden, een volume betekenen van $\frac{1}{250}$ cmm) gemiddeld ongeveer 100 leucocyten zullen aantreffen.

Een enkele telling echter in 250 hokjes, die tezamen 100 leucocyten oplevert, betekent, dat het werkelijke aantal M met een zekerheid van 99.76 % ($M \pm 3m$) zal liggen tussen 70 en 130, respectievelijk overeenkomt met een aantal leucocyten van 14.000 en 26.000 per cmm.

Voor $M \pm 3m$ kunnen wij ook schrijven $M \pm 3v$.

Voor $n = 100$ geldt dan, dat $M = 100 \pm 30 \%$,
voor $n = 200$; $M = 200 \pm 3 \times 7.07 = 200 \pm 21.21 \%$.

Een aantal $n = 200$ getelde leucocyten in 250 quadraten van de Bürkel telkamer komt overeen met een leucocytenaantal van 40.000 in 1 cmm bloed.

Daar het bleek, dat bij normaal eendenbloed bijna steeds een aantal leucocyten werd gevonden, dat tussen 20 en 40.000 inlag, moeten wij met onze gebruikte methodiek rekenen op een middelbare afwijking van 7—10 %, terwijl als uitersten waarnemingen kunnen voorkomen die ± 20 —30 % boven of beneden het werkelijke aantal liggen.

Het dient dan ook erkend te worden, dat de in betrekking tot de witte bloedcellen gebruikte methode niet meer dan een indruk van de gevraagde waarde verschaft, wanneer wij elke waarneming op zichzelf beschouwen.

Voor de rode bloedcellen liggen de verhoudingen iets gunstiger. Wij tellen daar in 80 kleine hokjes van de Bürker telkamer ongeveer 600 rode bloedcellen, overeenkomend met een aantal van 3.000.000 per cmm. De middelbare fout v ligt dan tussen de 5 en 4 %, zodat de uiterste fouten die wij hier bij tellingen maken, van de orde van 12—15 % zijn.

Het aantal bloedcellen per cmm eendenbloed.

Verdeeld over 20 klinisch gezonde proefenden werden 56 tellingen van het aantal leucocyten verricht.

Uit deze waarnemingen resulteerde een gemiddelde $M \pm m = 27.800 \pm 630$. witte bloedcellen per cmm met een standaarddeviatie van 4700.

Verdeeld over 18 dieren werd tevens 51 maal het aantal rode bloedcellen geteld.

Als gemiddeld aantal rode bloedcellen per cmm werd gevonden $M \pm m = 3.188.000 \pm 42.000$.

De berekende standaarddeviatie bedroeg hier: 300.000.

De morphologie van het panoptisch gekleurde bloed.

Techniek.

Uit het stromende bloed werd een kleine druppel genomen met behulp van een dekglasje, waarvoor ons het beste beviel een dekglas van een haematologische telkamer. Hiermede werd dan op de gewone wijze een uitstrijkje gemaakt. Meestal werden de preparaten, nadat zij luchtdroog waren, bewaard tot de volgende dag, om dan gekleurd te worden, volgens de methode May Grünwald—Giemsa. Volledigheidshalve laten wij hier de kleuringsmethodiek volgen:

1. May—Grünwald onverdund opdruppelen, afdekken met petriskaal waaronder een watje met methylalcohol, 3 minuten kleuren en fixeren. Bij verse preparaten kan dit iets langer. Vloeistof er af laten lopen.
2. Kleuren in een grote petriskaal, waarin zich als vloeistof bevindt 12 cc May—Grünwald op 50 cc aqua dest. 1 minuut heen en weer schommelen, vloeistof afgieten.
3. Verdund eosin-azur (Giemsa) in petriskaal (90 druppels op 60 cc aqua dest.), preparaten omgekeerd er in leggen, schommelen en 12 minuten kleuren.
4. Afspoelen onder de kraan en in aqua dest. leggen tot er geen blauwe kleurstof meer afspoelt.
5. Drogen.

Daar het resultaat van de kleuring practisch geheel afhangt van de nauwkeurigheid der techniek, werd hieraan veel aandacht besteed. Inzonderheid werden aan de reinheid van het glaswerk en aan de gebruikte chemicaliën de hoogste eisen gesteld.

Wanneer wij na de kleuring het bloedpreparaat van een normale eend onder de olie immersie bekijken, zien wij de gebruikelijke groepen cellen, namelijk de thrombocyten, de erythrocyten en de leucocyten, waarvan een nadere beschrijving ons nu eerst zal bezighouden.

A. *De thrombocyten.*

Dit zijn kleine ovale cellen ter grootte van ongeveer 3,5—4 micron. Zij bezitten een kern, die zich meestal bleek paars kleurt en een fijnmazige structuur bezit.

Het protoplasma is zo flets gekleurd, dat het meestal nauwelijks, en in minder goed gekleurde preparaten in het geheel niet, waarneembaar is. In het protoplasma liggen aan de beide polen dan de meerdere fijne roodgekleurde poollichaampjes variërend in aantal.

De thrombocyten liggen zeer dikwijls in hoopjes bij elkaar.

B. *De erythrocyten.*

Deze doen zich in vogelbloedpreparaten voor als grote ovale cellen, die een kern bezitten. Als zodanig werden zij ook bij onze eenden aangetroffen. Hun grootte was ongeveer 7 bij 10 micron. De kern was spits ovaal en had meestal een kleur aangenomen tussen blauw en paars in. De tint der erythrocytenkernen helde steeds meer over naar het blauwe, dan die der lymphocyten.

Het cytoplasma varieerde in tint van practisch kleurloos tot lichtbruin en had verder een structuurloos egaal aspect.

C. De verschillende soorten leucocyten en hun verhoudingen tot elkaar.

Een oppervlakkige beschouwing van het witte bloedbeeld bij de eend doet ons al spoedig inzien, dat wij de witte bloedlichaampjes in drie hoofdgroepen kunnen onderscheiden nml.:

- 1) Niet gegranuleerde mononucleaire cellen (de kleine, middelgrote en grote lymphocyten en de monocytën).
- 2) De gegranuleerde polymorphkernige leucocyten (pseudo eosinophile en eosinophile leucocyten).
- 3) Gegranuleerde mononucleaire leucocyten (lymphocyten met azuurgranula en basophile leucocyten).

Alvorens nu achtereenvolgens deze drie hoofdgroepen nader te beschouwen, zijn enkele opmerkingen over de vorming van leucocyten bij vogels hier op hun plaats.

Voorop dient dan gesteld te worden, dat de myeloïde en de lymphoïde vorming van de verschillende soorten leucocyten niet zo scherp gescheiden zijn als dat bij zoogdieren het geval is.

In het algemeen echter mogen wij zeggen, dat de grote groep van de ongegranuleerde mononucleaire afkomstig is van het lymphoïde apparaat, de polymorphkernige leucocyten van het myeloïde apparaat in casu het beenmerg.

Morphologisch bleken nu de gegranuleerde mononucleaire leucocyten een tussenstadium te nemen t.o.v. de vorige twee groepen. Enerzijds de enkelvoudige kern, overeenkomend met die der lymphocyten, anderzijds de sterke granulatie in het celprotoplasma zoals wij dat van polymorphkernige leucocyten bij vogels gewend zijn.¹⁾

Groep I.

De niet gegranuleerde mononucleaire leucocyten plegen, ook bij de vogels, onderscheiden te worden in kleine, middelgrote en grote lymphocyten en daarnaast de monocytën.

De kleine lymphocyten van de eend hebben ongeveer de grootte van de thrombocyten, zijn nml. $\pm 5-5\frac{1}{2}$ micron in doorsnee. Zij bezitten een ronde kern, die paars en intensief gekleurd is en soms min of meer een radstructuur toont. Rondom de kern een, soms nauwelijks zichtbare, smalle ring blauw gekleurd protoplasma.

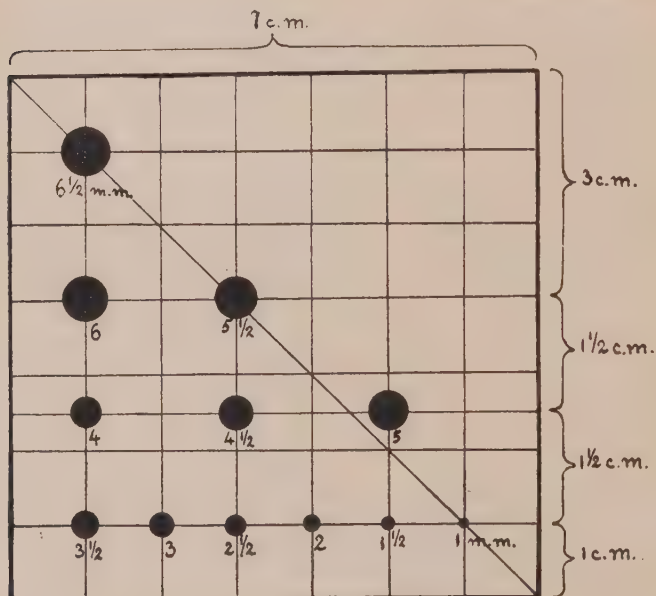
De grote lymphocyten, die tot $\pm 10-11$ micron in doorsnee zijn, zijn behalve hun grootte ook in dit opzicht verschillend van de kleine, dat de kernstructuur meer egaal fijnmazig is en iets minder intensief gekleurd. Bovendien kan de kernvorm in plaats van rond, ovaal of zelfs langgerekt ovaal zijn.

¹⁾ Voor de afbeeldingen der bloedcellen zij hier verwezen naar de gekleurde plaat achter de tekst.

De middelgrote lymphocyten nemen in alle opzichten hier het tussenstadium in.

Morphologisch zien wij tussen deze drie groepen lymphocyten alle mogelijke overgangen, zowel in kleuring als in grootte. Ten-einde de vraag op te lossen of wij hier te doen hebben met een enkelvoudige dan wel met een gemengde populatie, werd van een willekeurig normaal dier een bloeduitstrijkje gekleurd en een groot aantal lymphocyten gemeten.

De techniek, die wij daarbij toepasten, was als volgt:



Er werd een tekening ontworpen als hierboven aangegeven, waarbij een vierkant van 7 bij 7 cm. oorspronkelijk in 49 gelijke vierkanten werd verdeeld. Daarna werd nog een horizontale lijn getrokken, die de derde rij hokjes van onder af gerekend halveerde. Op de snijpunten der verdelende lijnen (die voor de constructie dienst deden en later verwijderd werden) werden op de aangegeven plaatsen zwarte ronde schijven getekend, die opliepen van 1 tot $6\frac{1}{2}$ mm in doorsnee. De tekening werd daarna onder een ongeveer tienvoudige verkleining fotografisch vastgelegd op een glasplaatje, dat daarna in het oculair van de microscoop kon worden aangebracht. Door metingen kon nu worden aangetoond, dat de diameter van de negende schijf (in de tekening 5 mm in doorsnee) in grootte juist overeen-

kwam met een lengte van 10 micron op het voorwerpglas bij de door ons gebruikte optiek (oculair en immersie).

Nummeren wij nu onze „maten” in opvolgende grootte van 1 tot en met 12, dan zien wij, dat een cel, die in grootte overeenkomt met nummer één, een diameter bezit van 2 micron, met nummer twee 3 micron en zo vervolgens tot 13 micron.

Door met deze standaardmaten de lymphocyten te vergelijken kon nu hun grootte worden bepaald. Het bleek, dat door deze methode de metingen veel gemakkelijker en vlugger konden worden verricht dan met behulp van een oculair-micrometer. Wanneer de lymphocyten een ovale vorm hadden, werd het gemiddelde genomen van hun grootste en kleinste diameter.

Grafiek 1 geeft nu de uitslag in de vorm van een curve, waarbij op de x-as de grootte der lymphocyten is afgezet en op de y-as het aantal waarnemingen.¹⁾

Wat wij nu te zien krijgen is een scheve binomiale curve waarbij slechts één top aanwezig is, wat niet in de richting van een gemengde populatie wijst.

Onze conclusie uit deze gegevens, in combinatie met het gekleurde beeld van de cellen, is dan ook, dat de lymphocyten één groep vormen en een onderscheiding naar hun grootte slechts volkomen willekeurig kan zijn. De meer gecompliceerde kernstructuur der kleine typen wijst op de sterkere differentiatie, maar overigens worden de lymphocyten in alle mogelijke stadia van differentiatie in de circulatie gebracht.

Naast de lymphocyten treffen we de monocysten aan. Het beeld van deze leucocyten is in typische gevallen als volgt: Cellen, die ongeveer dezelfde afmeting hebben als de grote lymphocyten en in het bezit zijn van een gelobde, boon- of niervormige en concentrisch gelegen kern. De kern kleurt zich als die der grote lymphocyten namelijk paars, doch iets fletser dan de kernen der kleine lymphocyten. De kernstructuur komt overeen met die der grote lymphocyten. Verschillen in kleurschakering tussen het protoplasma van lymphocyten en monocysten hebben wij, ook in overigens zeer goed geslaagde preparaten, nooit kunnen aantonen. Wel was een enkele maal een licht hofje in het protoplasma zichtbaar, gelocaliseerd in de holte van de boonvormige kern, de z.g. rosette. Ehrlich geeft aan dat dit, althans voor het materiaal waarmee hij werkt, de plaats is, waar zich het Golgi apparaat heeft gelocaliseerd, terwijl hij verder dit Golgi apparaat met specifieke kleurmethoden kon aantonen, waarbij dan typische verschillen zichtbaar werden tussen lymphocyten en monocysten. Bij

¹⁾ De grafieken zijn achter in het boekwerk afgedrukt.

de eerste was het Golgi apparaat in verschillende brokjes gerangschikt rondom de kern (overeenkomend met het lichte hofje rondom de kern van humane lymphocyten) bij de monocyt en daartegen was het geconcentreerd in de rosette.

Voor onze eendenmonocyten zouden we hier de lering uit kunnen trekken, dat de ontwikkeling van een licht hofje als een uiting van differentiatie is op te vatten.

Echter is dit bij de monocyt en slechts zelden aan te tonen en blijft als punt van onderscheid tussen grote lymphocyten en monocyt en slechts de kernvorm over, die soms typisch verschillend is, maar even vaak tot twijfel aanleiding geeft, zodat de beoordeling vrij subjectief blijft.

Dat dit trouwens een euvel is, waaraan de gehele literatuur op dit gebied mank gaat, blijkt wel uit de zeer verschillende cijfers, die door diverse auteurs worden aangegeven omtrent het normale percentage monocyt en, dat in vogelbloed, meer speciaal dan kippenbloed, waar de meeste gegevens over zijn verzameld, voorkomt. Dit varieert, al naar gelang de onderzoeker en diens subjectieve maatstaf, tussen de 1 en de 10—12 %, zoals een tabel door F o r k n e r aangegeven, ons doet zien. Vooral de Amerikaanse schrijvers, die overigens ook dikwijls de vitaal kleuring prefereren boven de geijkte panoptische, zijn dan sterk in de hoge percentages.

Op grond van onze bevindingen stellen wij ons op het standpunt, dat deze gehele groep ongegranuleerde mononucleaire leucocyten als een eenheid is te beschouwen, waarbij dan de grote lymphocyten voornamelijk als de stamvorm zijn te beschouwen, welke stamvorm zich dan enerzijds sterk kan differentieren in de richting der kleine lymphocyten en anderzijds in de richting der monocyt en.

Wanneer wij dan ook, zoals bij de bespreking van het pathologisch bloedbeeld zal blijken, bij ontstekingsprocessen het aantal grote mononucleaire leucocyten ten opzichte van de kleine relatief sterk zien vermeerderen, zien wij hierin een (lymphocyt aire) linksverschuiving van het bloedbeeld en als zodanig een, hetzij al dan niet gecompenseerd, insufficiëntie verschijnsel.

Het spreekt van zelf, dat, wanneer de technische moeilijkheden overwonnen kunnen worden, wij in dit geval het meeste kunnen leren uit een curve zoals in grafiek 1 is aangegeven.

Groep II. De gegranuleerde polymorphkernige leucocyten.

In het algemeen onderscheidt men bij de vogels eosinophile en pseudoeosinophile leucocyten. De eersten bevatten eosinofiel gekleurde korrels, de laatste eosinophile staafjes als granulæ. Bovendien worden dan verschillen in kernvorm aangege-

ven, namelijk een segmentkern bij de pseudoeosinophiele leucocyten (die steeds verreweg in de meerderheid zijn) en een eenvoudiger gebouwde kern bij de eosinophiele leucocyten. Daar heeft de kern dan meest de z.g. dubbele peervorm.

Ook bij de eenden bleken twee soorten polymorphkernige cellen te vinden te zijn.

- a. De pseudoeosinophiele leucocyten zijn cellen ter grootte van $\pm 8-10$ micron. Zij bezitten in „rijpe” toestand een gesegmenteerde kern, die zich flets paars kleurt, terwijl het protoplasma een groot aantal granulae bevat, die acidofiel gekleurd zijn en zich voordoen als plumpe staafjes, soms langgerekt ovaal. Een enkele maal werden grove ronde korrels gezien. Waardoor deze verschillen in vorm ontstaan, kon niet worden vastgesteld. De indruk werd echter verkregen, dat hier individuele verschillen een rol spelen. Het best bleek de vorm der granulae te onderkennen te zijn bij cellen, die gedestrueerd waren door de behandeling en waar de granulae dientengevolge buiten het cellichaam op het voorwerpglasje waren terecht gekomen. Het protoplasma was meestal door het grote aantal granulae niet als zodanig te onderkennen en scheen overigens practisch geen kleurstof te absorberen.
- b. De eosinophiele polymorphkernige leucocyten onderscheiden zich van de vorige groep doordat zij in plaats van grove-, zeer fijne staafjes granulae bevatten. Voorzover ons bekend is dit verschil met andere vogelsoorten (o.a. de kip) in de literatuur tot dusver niet beschreven. Bovendien is het aantal granulae hier geringer, zodat deze cellen reeds op het eerste gezicht een bleker indruk maakten dan de pseudoeosinophiele leucocyten. Vlak bij de kern schemerde hier het protoplasma dikwijls fletsblauw door. Als typische kernbouw bij deze groep kunnen wij ook hier aangeven de dubbele peervorm, al kwamen ook dikwijls echte segmentkernen voor.

Wij vatten de pseudo- en eosinophiele leucocyten dan ook op als cellen, die in verschillende richting zijn gedifferentieerd. In goed geslaagde preparaten vindt men slechts zelden overgangsvormen, zodat wij moeten aanemen, dat het differentiatieproces in beide richtingen in de bloedvormende organen reeds vrij vroeg optreedt. Dit bleek trouwens ook wel uit het beeld, dat het optreden van pro- en metamyelocyten (bij pathologische gevallen) te zien gaf. Reeds bij het eerste optreden van granulae bij jonge myelocyten was reeds bij de pseudoeosinophiele groep de grove staafjesvorm zichtbaar.

Groep III. De gegranuleerde monocucleaire leucocyten .

Haematologisch was dit de meest interessante groep van leucocyten uit het eendenbloed. Het betrof een groep cellen, die varieerde tussen twee uitersten. Aan het ene einde stond een cel, die het uiterlijk had van een middelgrote tot grote lymphocyt en zich daarvan slechts onderscheidde door zijn meestal iets fletser paars gekleurde kern, iets bleker protoplasma en (als voornaamste punt) het bezit van verschillende vrij grove azuurgranulae. Overgangsvormen naar de echte lymphocyten via cellen met slechts enkele fijnere granula waren aanwezig, doch zeldzaam. Aan het andere uiterste van de reeks stond de cel met het typische uiterlijk van een basophile leucocyt. Ook deze bezat een ronde flets paars gekleurde kern, die dikwijls echter niet te onderscheiden was door het groot aantal basophile korrels, dat het protoplasma bevatte. Een geleidelijke reeks van overgangsvormen verbond deze beide uitersten. Quantitatief waren soms de lymphoide typen sterk in de meerderheid (tot ruim 10 % of meer van het totaal aantal witte bloedcellen), soms de cellen van het type der basophile leucocyten, die echter nooit meer dan hoogstens enkele procenten van het totaal aantal leucocyten vertegenwoordigen.

Voor zover op grond van het morphologisch cytologisch onderzoek conclusies zijn te trekken, komen wij tot de slotsom, dat wij hier te doen hebben met een groep van gegranuleerde mononucleaire leucocyten, die zich meer of minder sterk kan uitdifferentieeren in de richting van de cellen met het type van de basophile leucocyten. Waarom in het ene geval de lymphoide typen quantitatief een grote rol spelen en in een ander geval een ondergeschikte, ontgaat ons voorlopig.

Hoogstens zouden wij de suggestie kunnen wagen, dat onder bepaalde omstandigheden het oorspronkelijke myeloide systeem deels de functie van het lymphoide systeem overneemt, verondersteld dat de gangbare mening, dat de basophile leucocyten in het myeloide apparaat worden gevormd, de juiste is. Mogelijk speelt ook de leeftijd een rol.

Het oplossen van deze problemen zou ons echter te ver buiten het raam van deze studie voeren. *

De quantitatieve verhoudingen der witte bloedlichaampjes.

De z.g. Bloedformule werd bepaald ook in uitstrijkjes, gekleurd volgens de methode May Grünwald—Giemsa.

Verdeeld over 45 klinisch gezonde eenden werd in totaal 121 maal de bloedformule bepaald.

Bij deze bepalingen werd het bloeduitstrijkje in de gehele lengterichting vele malen doorkruisd om zoveel mogelijk een goede indruk van het totaal te krijgen. Wij kregen niet de

indruk, dat in de zijanten een ophoping van polynucleaire leucocyten was ontstaan. Wel was dit min of meer het geval aan het einde van het uitstrijkpreparaat.

Overigens spelen de fouten, die de wetten der kansberekening ons aangeven, hier waarschijnlijk een groter rol, vooral bij die soorten witte bloedcellen, die slechts in geringe percentages aanwezig zijn. Hierop wordt in de literatuur dikwijls te weinig de aandacht gevestigd in verhouding tot de grote voorzorgen, die worden getroffen om vooral uit elk deel van het preparaat gezichtsvelden onder de lens te krijgen.

Ter illustratie het volgende. Zouden b.v. in een bepaald bloedmonster 1 % van de witte bloedcellen uit monocyten bestaan, dan is te berekenen, dat wij, om een middelbare fout van niet meer dan 5 % van het totaal te krijgen, minstens 400 monocyten moeten ($v = 100 V_n : n$). Dat wil dus zeggen, daar het bloedmonster slechts 1 % monocyten bevat, dat wij 40.000 leucocyten moeten tellen om een juiste indruk van het percentage monocyten te verwerven.

Daar het tellen van 400 leucocyten ongeveer 15 min. in beslag neemt, zou voor 40.000 leucocyten 25 uur nodig zijn, wat practisch niet uitvoerbaar is.

Telt men minder cellen, dan neemt tevens de zekerheid af en wel evenredig aan de wortel van het aantal.

Voor die soorten leucocyten, die in hogere percentages voorkomen, liggen de verhoudingen uiteraard gunstiger.

Nemen wij aan, dat in de uitstrijkpreparaat 50 % der witte bloedcellen uit lymfocyten bestaat, dan zal een telling van totaal 400 witte bloedcellen dus ongeveer 200 lymphocyten opleveren. Wij kunnen dan berekenen, dat hier de middelbare fout van de orde van 7 % is. Niettemin zal dan toch nog het werkelijk aantal kunnen schommelen tussen de uitersten $200 \pm 3 \sqrt{200} = 200 \pm 3 \times 12.16$ en het percentage tussen ongeveer 41 en 59 %. Hieruit blijkt dus wel, dat, tenzij men een buitengewoon groot aantal cellen voor de bepaling der bloedformule telt, de indruk die men ontvangt van de onderlinge getalsverhoudingen, slechts zeer benaderd is.

Het bepalen van een zeer betrouwbaar gemiddelde van de percentages der verschillende soorten witte bloedcellen bij een bepaalde diersoort moet daarom voldoen aan de volgende eisen:

- a. Een groot aantal individuen dient te worden onderzocht.
- b. Van elk dier dient een groot aantal malen op verschillende tijdstippen de bloedformule te worden vastgesteld.
- c. Bij elke bloedformulebepaling dient een zeer groot aantal cellen te worden geteld, welk aantal gebaseerd moet zijn op die groep, die relatief het minst sterk vertegenwoordigd is.

Gezien het feit, dat wij slechts bij 45 eenden een beperkt aantal waarnemingen verrichtten en tevens voor elke bloedformule 200, 300 of 400 cellen telden, blijkt ons, dat wij aan geen der bovengenoemde criteria hebben voldaan.

Wanneer wij hieronder dan ook de door ons gevonden cijfers vermelden, dienen deze slechts als een benadering van de werkelijke toestand te worden geïnterpreteerd, waarbij wij echter wel reeds kunnen vermelden, dat deze indruk voldoende betrouwbaar was om significante verschillen met later te vermelden pathologische bloedbeelden aan te tonen.

Overigens is de mate van betrouwbaarheid der gegevens door het aangeven van strooiing en middelbare fout vastgelegd.

Wij vonden voor de verschillende soorten witte bloedcellen de volgende gemiddelden, bij de bepaling van de bloedformule.

Groep I. Mononucleaire ongegranuleerde leucocyten

$M \pm m = 63.44 \pm 0.71$: standaard deviatie = 7.79
Daarvan kleine lymphocyten ongeveer

$M \pm m = 45.15 \pm 0.71$: standaard deviatie = 7.16
middelgrote lymphocyten ongeveer

$M \pm m = 12.28 \pm 0.41$: standaard deviatie = 4.50
grote lymphocyten ongeveer

$M \pm m = 5.01 \pm 0.20$: standaard deviatie = 2.20
monocyten ongeveer

$M \pm m = 1.31 \pm 0.08$: standaard deviatie = 0.88

Groep II. Polymorphkernige leucocyten

$M \pm m = 26.27 \pm 0.66$: standaard deviatie = 7.26
Daarvan pseudoeosinophiele

$M \pm m = 24.83 \pm 0.63$: standaard deviatie = 6.98
eosinophiele

$M \pm m = 2.80 \pm 0.20$: standaard deviatie = 2.24

Groep III. Gegraneleerde mononucleaire leucocyten

$M \pm m = 9.06 \pm 0.58$: standaard deviatie = 6.41
Daarvan lymphoïde typen ongeveer

$M \pm m = 10.17 \pm 0.68$: standaard deviatie = 7.50
Basophilie typen

$M \pm m = 1.92 \pm 0.07$: standaard deviatie = 0.81

Wanneer wij onze gegevens vergelijken met die van Hadzimitkovic dan blijken er niet onaanzienlijke verschillen te bestaan. Deze auteur geeft de volgende cijfers voor Peking eenden, waarvan de grote meerderheid tussen de 7 en 9 maanden oud was.

Erythrocyten	3.192.411 per ccm
Leucocyten	46.539 „ „
Pseudo en eosinophielen	44.99 %
Basophielen	3.09 %
Lymphocyten	51.04 % waarvan
kleine lymphocyten	47.96 %
grote lymphocyten	3.08 %
monocyten	0.82 %

Wanneer wij voorlopig mogelijke verschillen tussen de een-
denrassen buiten beschouwing laten, kunnen wij opmerken, dat
vooral het totaal aantal leucocyten en het percentage polymorph-
kernige leucocyten ons te hoog schijnen, ook al is, zoals ons
bleek, het totaal aantal leucocyten bij jonge individuen groter
dan bij oude.

Bovendien zij opgemerkt dat hij met de panoptische kleuring
volgens Pappenheim geen duidelijke verschillen tussen pseudo-
en eosinophiele leucocyten kon aantonen. Wel waren deze voor
den dag te brengen met andere kleurmethoden.

Hoofdstuk VI.

HET BLOEDBEELD VAN EENDEN NA INJECTIE VAN VIRULENTE AVIAIRE TUBERKELBACILLEN.

De reactie van het bloed op de aanwezigheid van tuberculeuze processen in het eendenorganisme werd bestudeerd in het experiment.

Hiertoe werden gebruikt 10 klinisch gezonde Khaki Campbell eenden van 7 tot 10 maanden oud.

De dosering en wijze van besmetting evenals de levensduur p.i. zijn reeds vermeld bij het patholoog-anatomisch en histologisch onderzoek, dat bij al deze dieren werd verricht. Het bleek, dat belangrijke veranderingen in het bloedbeeld optraden, soms reeds na enkele dagen.

Speciaal de verhouding tussen de groepen witte bloedcellen en het totaal aantal der leucocyten bleek ingrijpend te worden gewijzigd, zoals uit het volgende zal blijken.

A. *Het witte bloedbeeld.*

Bezien wij eerst de wijzigingen in het totaal aantal leucocyten per cmm bloed, die wij het best aan de hand van onze grafieken 2 t/m 7 kunnen demonstrenen.¹⁾ Bij deze curves, die het beloop aangeven van de quantitatieve veranderingen van het witte bloedbeeld bij de eenden Nrs. 22, 23, 24, 26, 27 en 28, is op de X-as afgezet het aantal dagen vóór en na de besmetting, op de Y-as het aantal leucocyten (in duizendtallen) per cmm bloed. De bovenste getrokken lijn geeft het totaal aantal witte bloedcellen, de onderste gestippelde het aantal ongegranuleerde mononucleaire leucocyten (lymphocyten plus monocyten) aan.

Uit deze grafieken is het volgende af te lezen:

- 1) Het totaal aantal leucocyten neemt in alle gevallen sterk toe.
- 2) Deze stijging begint reeds na ± 10 dagen, uitgezonderd bij eend Nr. 26. Bij dit dier, dat in de luchtzak ingespoten was, ontwikkelden zich de bloedveranderingen langzamer en trad na ongeveer 18 dagen een geringe stijging op, die na 40 dagen pas sterk toenam.

¹⁾ De grafieken zijn in dit boekwerk achter de tekst afgedrukt.

- 3) Het totaal aantal leucocyten bij tuberculeuze eenden was vooral bij de Nrs. 24, 26, 27 en 28 aan sterke schommelingen onderhevig, doch afgezien daarvan kunnen wij zeggen, dat een stijging van gemiddeld ongeveer 300—500 % optrad in het beloop van de processen.
- 4) Deze sterke vermeerdering is practisch geheel op rekening te zetten van de groep der polynucleaire leucocyten. Hierbij dient dan opgemerkt te worden, dat de groep der gegranuleerde mononucleaire leucocyten bij deze 6 dieren hoogstens enkele procenten bedroegen en derhalve practisch buiten beschouwing kan worden gelaten.
- 5) De groep der ongegranuleerde mononucleairen schijnt hier minder ingrijpend gewijzigd te zijn. Wij zien, met een uitzondering bij de Nrs. 22 en 28, aanvankelijk eerst een geringe daling optreden, na ongeveer 4 à 5 dagen bij de Nrs. 23, 24, 27 en na ± 12 dagen bij eend Nr. 26.
- 6) Vervolgens stijgt het aantal dan weer tot de normale hoogte of iets daarboven (bij de Nrs. 27, 28) om ten slotte
- 7) aan het eind van het leven dikwijls een daling (Nrs. 23 en 28) of een sterke daling (Nrs. 24, 26) te ondergaan.
- 8) Daar ons steeds ook de bloedformule bekend was, is tot slot hierbij nog op te merken, dat de dalingen van het aantal ongegranuleerde mononucleairen in hoofdzaak veroorzaakt worden door de sterke vermindering van het aantal kleine lymphocyten. Dat het totaal aantal toch meestal nog op peil wordt gehouden, komt door een vermeerdering van het aantal grotere en grote elementen uit deze groep.

Vestigen wij hierna meer in het bijzonder onze aandacht op de samenstelling van de bloedformule bij eenden, die bij 10 eenden voor en na de infectie met aviaire tuberkelbacillen regelmatig werd vastgesteld en neergelegd is in de grafieken 8 t/m 11. Bij de nummers 3, 4, 5 en 6 werd telkens de formule berekend uit 300, bij de overige 6 proefdieren uit 400 getelde cellen. De volgende punten zijn daarbij op te merken:

- 1) Het meest opvallend (zie grafieken 8, 9, 10 en 11) is wel de zeer sterke relatieve vermeerdering van het aantal polymorphkernige leucocyten. Bij 3 van de 10 eenden was het percentage hiervan na zeven dagen reeds hoger dan dat der ongegranuleerde mononucleairen. Bij de overigen was binnen 14 dagen deze toestand bereikt. Op die tijdstippen was dan het percentage polynucleairen reeds gestegen van ongeveer 20 à 30 % tot 50 à 65 %. Met de stijging van het percentsgewijze aantal ging een linksverschuiving van het bloedbeeld gepaard. De gemiddelde kernstructuur werd minder gecompliceerd. Wanneer wij de physiologische

schommelingen (en variaties aan onze teltechniek te wijten!) buiten beschouwing laten, steeg dit percentage geleidelijk, om enkele weken voor de dood een percentage van 75—85 % of soms nog hoger te bereiken.

Het ziekteproces verliep bij deze dieren in 2 tot 3 maanden letaal.

- 2) Wanneer wij de groep der ongegranuleerde mononucleaire leucocyten splitsen in kleine, middelgrote en grote lymphocyten en monocytën, dan blijkt, dat de onderlinge verhouding hier sterk gewijzigd is ten gunste van de grotere en grote elementen.

Is bij normale individuen het percentage kleine lymphocyten sterk in de meerderheid (± 40 tot 50 % van het totaal aantal witte bloedcellen, na de insputing zien wij het bij onze proefdieren teruglopen tot 15 à 20 %, ten opzichte waarvan een relatieve vermeerdering van de middelgrote en grote lymphocyten en de monocytën gepaard gaat. Om nadere gegevens te verkrijgen werd nagegaan de verhouding tussen de kleine lymphocyten en de overige componenten van de groep der ongegranuleerde mononucleaire leucocyten. De uit de bloedformule berekende cijfers zijn weergegeven in tabel 2.

De getallen in deze tabel geven weer het percentage kleine lymphocyten, dat hier niet berekend is op het totaal der witte bloedcellen, doch op dat der gezamenlijke lymphocyten plus monocytën. De eerste vier reeksen hebben betrekking op waarnemingen, die bij de tien eenden in chronologische volgorde, doch met onderling verschillende tussenruimte vóór de besmetting werden verricht.

Daaronder volgen dan de getallen, die na de infectie werden aangetroffen.

Uit dit cijfermateriaal kunnen wij de conclusie trekken, dat het percentage kleine lymphocyten bij alle tien dieren na de besmetting aanmerkelijk afneemt, soms zich in de loop van het proces gedurende een korte periode min of meer kan herstellen (E 3, 4, 5), doch aan het eind van het leven steeds laag of zeer laag wordt.

Daar wij de grote lymphocyten en de monocytën als de jeugdvorm beschouwen, hebben wij hier in hoofdzaak te doen met een „linksverschuiving” in het differentiatieproces der lymphocyten, als gevolg van een insufficiëntie van normaal aanwezige afweermiddelen van het organisme, belichaamd in de lymphocyten en monocytën van het bloed. Daarbij kunnen wij hier in het midden laten of deze insufficiëntie door het vergrote aantal circulerende grote lymphocyten en monocytën (welke laatste (nog) wel tot differentiatie komen) al dan niet gecompenseerd is.

Tabel 2.

Percentage kleine lymfocyten in de groep der ongegranuleerde mononucleaire leucocyten

	Nummer van het proefdier									
	E 3	E 4	E 5	E 6	E 22	E 23	E 24	E 26	E 27	E 28
Waarnemin- gen voor de besmetting	77.4 81.5 74.2 58	76.7 71.6 56 60	84 71 63 59	75 88 70 57	73 73 77	72 67 75	57 76 80 76	77 78 76 91	70 77 81	76 73 78 77
le week p.l.	59	58	61	56	55	56	64	74	57	60
2e " "	59	35	41	56	56	22	79	60	62	61
3e " "	50	42	59	29	58	37	51	61	39	51
4e " "	51	50	47	48	55	23	45	—	31	61
5e " "	60	71	52	58	—	gestorven	56	59	32	—
6e " "	72	61	54	38	31	—	—	—	27	46
7e " "	57	25	52	40	54	—	60	51	20	55
8e " "	48	50	77	44	gestorven	—	50	49	afge- maakt	—
9e " "	52	23	56	gestorven	—	—	30	49	—	53
10e " "	—	gestorven	—	intercurr.	—	—	gestorven	—	—	44
11e " "	35	—	44	—	—	—	—	22	—	gestorven
12e " "	47	—	21	—	—	—	—	14	—	—
13e " "	gestorven	—	gestorven	—	—	—	—	gestorven	—	—

De meest gangbare mening in de literatuur is deze, dat het optreden van de vergrote hoeveelheid grote mononucleaire bloedcellen op te vatten is als een defensiemaatregel, waarbij deze cellen dan speciaal door hun grote phagocyttaire activiteit voor het organisme nuttig werk zouden kunnen doen.

Ons inziens is het nog een open vraag of deze theorie juist is. Met even veel (of even weinig) redenen zou men kunnen betogen, dat speciaal de kleine, sterk gedifferentieerde lymphocyten de sterkste ontgiftende functie bezitten en dat slechts de tijd ontbreekt om deze kleine lymphocyten in voldoende mate te produceren, zodat min of meer als „surrogaat” de grotere in circulatie worden gebracht. In elk geval is het in dit verband wel opvallend, dat juist in de vroege stadia van miliair tuberculose rondom de tuberkels dikwijls een haagje van kleine lymphocyten wordt aangetroffen, terwijl dan reeds het bloed een sterke lymphocyttaire linksverschuiving vertoont en in de circulatie de grotere elementen reeds een belangrijke rol spelen.

Daar bij het opstellen van deze tabel gebruik gemaakt werd van cijfermateriaal, waarbij de indeling naar de grootte der cellen slechts schattenderwijs werd benaderd, en uiteraard daardoor vrij subjectieve gegevens waren verkregen, deed de behoefte zich hier gevoelen exacter methoden toe te passen, om de juistheid van de verkregen gegevens te toetsen.

Wij menen die gevonden te hebben in metingen der ongegranuleerde mononucleaire leucocyten volgens de methode zoals die hiervoor reeds is beschreven.

Van vier eenden, de Nrs. E 3, 4, 5 en 6, werd nu vóór de besmetting de grootte dezer cellen bepaald en ongeveer 4—6 weken er na.

Voor dit doel werden dan 100 mononucleaire cellen gemeten. De curves van grafiek 12 en 13 geven ons de uitslag grafisch voorgesteld weer, waarbij wij de volgende opmerkingen kunnen plaatsen:

Bij elk der vier dieren blijkt, dat de „top” van de curve zowel vóór als na de besmetting met tubercillen ligt bij een grootte der cellen van $5\frac{1}{2}$ micron diameter.

Tevens blijkt bij elk dier, dat de verhouding tussen de aantallen cellen, die gelegen zijn links van de „top” en die rechts van de top, sterk gewijzigd is ten gunste van de laatste. Dit vindt voornamelijk zijn oorzaak in het feit, dat het aantal cellen groter dan 7 micron in diameter relatief belangrijk is toegenomen. Ter voorkoming van misverstand zij er hier op gewezen, dat een verschuiving in de grafieken 12 en 13 naar rechts beduidt, dat er meer grote jongere cellen optreden, welk verschijnsel haematologisch juist met de term „linksverschuiving” wordt aangeduid.

Wanneer wij dit tabellarisch weergeven, blijkt dit mogelijk nog duidelijker.

Tabel 3.

Percentage der mononucleairen groter dan $6\frac{1}{2}$ micron.

	Voor de besmetting.	Enkele weken na de besmetting.
Eend No. E 3	13 %	32 %
E 4	29 %	36 %
E 5	26 %	43 %
E 6	8 %	31 %
Gemiddeld	19 %	35 $\frac{1}{2}$ %

Het minst karakteristiek lijken ons de veranderingen van de groep der gegranuleerde mononucleaire leucocyten. De relatieve vermindering, die wij hier zien optreden, is voldoende verklaard uit de relatieve vermeerdering van de andere groepen.

Verder werden in het uitstrijkpreparaat nog de volgende bijzonderheden waargenomen:

Wanneer tegen het einde van het leven het percentage polymorphkernige leucocyten zeer hoog wordt, kunnen tevens veel jeugdvormen van deze celsoort in het bloed verschijnen (leucoblasten, myelocyten). Deze waren te onderkennen aan een minder gecompliceerde respectievelijk ronde kern en aan de afwezigheid — of aanwezigheid in gering aantal — van eosinophile staafjes granulae. De jongste stadia waren ten slotte morphologisch niet meer van ongegranuleerde grote mononucleairen te onderscheiden.

Zo werd bij de vier proefdieren het volgende geconstateerd:

Tabel 4.

	% Polymorph. leucocyten	waarbij % jeugdvormen
E 3 8 dagen voor de dood	69.5	0
1 dag „ „ „	83	62.5
E 4 9 dagen voor de dood	76	0
1 dag „ „ „	87	67
E 5 Op 9-6-'44	75	0
„ 16-6-'44	73	9
Dit dier werd 10 dagen later afgemaakt in zeer slechte toestand.		

		% Polymorph. leucocyten	waarbij % jeugdvormen
E 6	Op 17-5-'44	79	0
	Dit dier stierf 4 dagen later aan een intercurrente verbloeding, zodat het verloop van het proces hier niet tot het einde toe kon worden vervolgd.		
E 22	11 dagen voor de dood	82	4 $\frac{3}{4}$
	1 dag " " "	78	15 $\frac{3}{4}$
E 23	17 dagen voor de dood	66 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$
	6 " " " "	80 $\frac{1}{4}$	11 $\frac{3}{4}$
	direct na de dood	89	21 $\frac{1}{2}$
E 24	20 dagen voor de dood	73 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
	12 " " " "	75	5 $\frac{1}{4}$
	5 " " " "	84 $\frac{1}{2}$	38 $\frac{1}{2}$
E 26	14 dagen voor de dood	91 $\frac{1}{4}$	5
	5 " " " "	92 $\frac{1}{2}$	16
E 27	Op 27-4-'46	79	$\frac{1}{4}$
	" 3-5-'46	88	7 $\frac{1}{4}$
	Het dier werd daarna eveneens op 3-5-'46 afgemaakt in slechte toestand.		
E 28	14 dagen voor de dood	58	1
	6 " " " "	85.5	16.5
	Een uitstrijkje van het hartebloed van dit dier werd direct na de dood gekleurd en gaf te zien, dat het aantal myelocyten meer dan tweemaal zo groot was als het aantal polymorphkernige leucocyten.		

Wij dienen in het optreden van de jeugdvormen een beenmerginsufficiëntie te zien en merken daarbij op, dat de boven gegeven waarnemingen schijnen te wijzen op het feit, dat een beenmerginsufficiëntie hier de prognose voor het leven van het dier op korte termijn infaust doet zijn.

B. *Het rode bloedbeeld.*

Naast de sterke veranderingen van het witte bloedbeeld waren de afwijkingen van het rode weinig opvallend.

Tegelijkertijd met het optreden van meerdere myelocyten zien wij het totaal aantal rode bloedcellen teruglopen bij de proefdieren E 22, 23, 24, 27 en 28 en wel van 2.8 à 3.5 miljoen per

cmm bloed tot 2.1 à 2.5. Bij E 26 trad reeds wat eerder een geringe anemie op.

Reeds vóór dat het totaal aantal erythrocyten terugloopt, zien wij in meerdere mate onrijpe rode bloedcellen optreden, die een groter en ronder kern bezitten en waarvan het protoplasma min of meer polychromatisch kleurt.

Haemoglobinebepalingen werden niet verricht.

Resumerend trekken wij uit het bloedonderzoek van deze kunstmatig geïnfecteerde tuberculeuze eenden de volgende conclusies:

In de tuberculeuze processen in de organen treedt een zodanige overmaat aan schadelijke stoffen op, dat deze aan het bloed worden afgegeven in een dergelijk hoge concentratie, dat het „normale bloed” dit niet zonder meer kan verwerken (insufficiëntie C). Ter gehele of gedeeltelijke compensatie treden dan de volgende verschijnselen op:

- 1) Een sterke relatieve en absolute vermeerdering van het aantal polynucleaire leucocyten, gepaard gaande met een leucocytaire linksverschuiving van het bloedbeeld.
- 2) Een linksverschuiving in het lymphocyttaire bloedbeeld met een relatieve en absolute vermeerdering van het aantal grote lymphocyten en monocyten.
- 3) In enkele gevallen nam de leucocytaire linksverschuiving een zodanige omvang aan, dat het aantal „rijpe” polymorphkernige leucocyten zeer klein werd ten opzichte van de leucoblasten, myelocyten, pro- en meta-myelocyten. Hier kan van een ernstige beenmerginsufficiëntie worden gesproken (insufficiëntie D), welke klaarblijkelijk de prognose voor het leven van het dier infaust deed worden.
- 4) Zowel aan het myeloïde als aan het lymphoïde systeem worden bij eendentuberculose bijzondere eisen gesteld. Het myeloïde systeem reageert echter sneller en sterker dan het lymphoïde systeem.
- 5) Onze gegevens komen overeen met die van Schaa f over veranderingen in het bloedbeeld bij tuberculeuze eenden. Overigens ook met de veranderingen, die bij tuberculeuze kippen in de literatuur zijn beschreven. In de door vele auteurs vermelde „monocytose” zien wij echter in hoofdzaak een lymphoïde linksverschuiving van het bloedbeeld.
- 6) In het beloop van de processen treedt een geringe anaemie op.

Hoofdstuk VII.

PATHOGENETISCHE BESCHOUWINGEN BETREFFENDE DE EENDENTUBERCULOSE IN VERBAND MET DE IN VORIGE HOOFDSTUKKEN BESCHREVEN WAARNEMINGEN EN GEGEVENS UIT DE LITERATUUR.

Pathogenetische beschouwingen, die worden opgesteld in verband met pathologisch-anatomische en histologische beelden, zoals die bij de sectie worden waargenomen, kunnen uiteraard slechts een beperkte waarde hebben.

Immers, men ziet van het gehele proces slechts één stadium, een momentopname van een dynamisch gebeuren.

Onze beschouwingen en eventueel conclusies stijgen in waarde wanneer wij meerdere „opnamen” kunnen tonen van dezelfde of minstens soortgelijke processen in verschillende stadia van ontwikkeling. Doch ook dan is onze kennis slechts benaderend, niet absoluut. Wij dienen dan ook in het oog te houden, dat wij ons een voorstelling van zaken maken, die in wezen op het trekken van analogieën berust.

Daar komt dan nog bij, dat biologische en pathologische processen een grote variabiliteit vertonen, zodat wij kunnen zeggen, dat er evenmin een, biologisch bepaald, proces bestaat, dat in alle opzichten het evenbeeld is van een soortgenoot, als dat er levende grootheden zijn, die elkaar in alles gelijken.

Het is dikwijls dan ook aangewezen, naast de bestudering der „spontane” gevallen, overeenkomstige experimentele in het leven te roepen, waar de ontwikkeling van het te onderzoeken proces meer van stap tot stap, zo mogelijk ook tijdens het leven is te bestuderen. Wij denken hierbij (ter illustratie) aan de techniek van de weefselculturen en de vitaalkleuring van bloedcellen.

Het nadeel van deze methoden echter is, dat de voorwaarden waaronder deze processen verlopen, door ons worden geschapen en dikwijls zeer moeilijk in volkomen overeenstemming zijn te brengen met de natuurlijke gang van zaken.

Wanneer wij ons echter rekenschap hebben gegeven van al deze beperkingen, die aan onze onderzoekingsmethoden inhaerent zijn, dan blijkt ons, dat het desniettemin toch mogelijk is

uit materiaal, dat patholoog-anatomisch en histologisch is bewerkt, zekere conclusies te trekken.

Merken wij bovendien nog op, dat vele elementaire processen reeds zo dikwijls en in zoveel onderscheidene stadia zijn waargenomen, dat omtrent hun aard en genese nauwelijks twijfel meer bestaat.

De vraag naar de pathogenese van de eendentuberculose is de vraag naar de manier waarop, het hoe, de ontstekingsprocessen van tuberculeuzen aard bij eenden, die aan deze ziekte geleden hebben, zijn ontstaan.

Wij kunnen deze vraag splitsen in:

- 1e. Hoe komt het, dat de processen juist in die en die bepaalde organen zich hebben ontwikkeld?
- 2e. Hoe ontwikkelt zich een tuberculeus ontstekingsproces in weefsels, afgezien van hun localisatie?

De eerste vraag hangt voor een belangrijk deel af van de porte d'entrée der tubercillen, waar zij in het organisme in eerste instantie binnendringen en de kanalen waarlangs zij daarna verder zich hebben verspreid. Daarnaast is van invloed de verhouding bacillen—weefselmilieu. Vanuit bacteriologisch standpunt bezien kunnen we dan zeggen, dat het eene orgaan een betere voedingsbodem oplevert voor de groei en ontwikkeling der micro-organismen. Een patholoog-anatoom daarentegen zal eerder geneigd zijn, te spreken van een meer of minder sterke weerstandskracht der afzonderlijke weefsels tegenover de bacteriën. Erkend dient het te worden, dat wij hier een wisselwerking hebben tussen gastheerorgaan en parasiet, waarbij de eigenschappen van beide een rol zullen spelen, al zal omtrent de prioriteit dikwijls verschil van mening bestaan. Voor het onderwerp van de localisatie zij verwezen naar Hoofdstuk II.

Wij constateren, dat de macroscopische bevindingen daar de belangrijkste bijdragen leveren, in tegenstelling met het onderzoek naar de pathogenese van de processen, als wij ons daarbij abstraheren van hun localisatie.

Tot slot van deze inleiding zij nog opgemerkt, dat er een samenhang bestaat tussen de wijze waarop de bacillen zich in een bepaald orgaan localiseren en het beeld, dat de processen ter plaatse dan vertonen macroscopisch of microscopisch.

Wij stelden reeds voorop, dat als reactie op het binnendringen van tuberkelbacillen in het eendenorganisme zich ontstekingsprocessen ontwikkelen.

Allereerst dienen wij dus na te gaan, wat wij verder onder ontsteking willen verstaan en zullen wij stelling moeten nemen ten opzichte van het ontstekingsprobleem.

Wat is ontsteking? Zoals bekend dateert het begrip reeds

vanaf de oudheid, waar wij reeds door Celsus de bekende vier postulaten calor—rubor—tumor—dolor genoemd vinden. Daar is als vijfde later dan nog bijgekomen de *functio-laesa*.

Toch blijkt ook uit de hedendaagse literatuur, dat er onder de patholoog-anatomen nog steeds verschil van mening bestaat omtrent het begrip ontsteking, in dien zin, dat de een nog als ontsteking beschouwt wat de ander b.v. een pathio, degeneratie of reactie noemt.

De verklaring van dit feit is weinig ingewikkeld. Het spreekt van zelf, dat in typische gevallen, waarbij alle vijf symptomen van de ontsteking aanwezig zijn, geen verschil van mening zal bestaan. Anders wordt het wanneer een of meerdere symptomen uit het complex gaan ontbreken. Het wordt dan min of meer een quaestie van conventie wat men al dan niet nog onder ontsteking wenst te verstaan. Eenstemmigheid hieromtrent is tot dusver niet bereikt, zodat verschillende auteurs het woord ontsteking zelfs Tiever uit de medische terminologie zouden verwijderd zien (zie Aschoff).

Afgezien echter van het feit of dit practisch uitvoerbaar zou zijn, is het zeer de vraag of de wetenschap hiermee gediend zou zijn.

Naast de moeilijkheden, die wij reeds ondervinden bij de patholoog-anatomische diagnose van de ontsteking, doordat soms niet alle karakteristieke symptomen aanwezig zijn, doet zich bovendien nog het verschijnsel voor, dat één of meerdere van hen ook physiologisch zich aan ons kunnen voordoen. Zo is wel gebleken, dat roodheid van de darmmucosa als diagnosticum van een enteritis slechts een derderangs plaats inneemt, daar ook een normale digestieve roodheid van het darmslijmvlies aanwezig kan zijn. Ditzelfde geldt eveneens voor het histologisch substraat. Een darmmucosa, die actief aan het digestieproces deelneemt, zal een verhoogde bloedrijkdom vertonen en een groter aantal zwerfcellen bevatten. Een nog typischer voorbeeld levert ons de uterus post partum. Vervaardigen wij direct na de *partes coupes* van de baarmoederwand, dan blijkt ons, dat daarin een belangrijk oedeem en een zeer hoog percentage zwerfcellen normaliter aanwezig is. Uiteraard wordt hierdoor de diagnose acute metritis zeer bemoeilijkt.

Dit alles neemt niet weg, dat er enkele typische elementen zijn, die constant bij elke ontsteking naar voren treden. Logischerwijs kunnen wij onderscheiden:

- 1c. De prikkel, die de ontsteking opwekt. Het behoeft hier niet verder vermeld te worden, dat deze quantitatief en (of) kwalitatief verschillen kan met de normale prikkels, die de weefselcellen ontvangen, doch, in uitzonderingsgevallen,

binnen het kader van het physiologische gebeuren valt, doch waarbij de reactie van het weefsel op deze overigens normale prikkel door bijzondere omstandigheden afwijkend is.

- 2e. De reactie van het weefsel, die quantitatief of kwalitatief uitgaat boven de normale functies.
- 3e. Het doel der ontsteking, namelijk het herstel, zo mogelijk tot de oorspronkelijke toestand weer is bereikt.

Wij zijn ons bewust, dat door toevoeging van dit laatste punt de causaal-analytische gedachtengang wordt verlaten en teleologisch wordt gedacht. Wij sluiten ons hierbij aan bij Nieberrle, die de mening is toegedaan, dat doel en zin der processen mogen en moeten worden in rekening gebracht. Wij kunnen niet aannemen, dat op abnormale prikkels doelloos wordt gereageerd. Trouwens een nadere analyse doet ons erkennen, dat ontstekingsprocessen in zeer veel gevallen uiteindelijk leiden tot een, zij het soms niet volkomen, herstel van de oorspronkelijke toestand en een hernieuwde mogelijkheid van het kunnen volbrengen van de normale functies. Wij kunnen hieruit de wetmatigheid afleiden, dat levende organismen beschikken over afweerkrachten, die het voortbestaan verzekeren of althans trachten te verzekeren. Wordt de ontstekingwekkende prikkel veroorzaakt door micro-organismen, dan is het mogelijk, dat de reactie van het weefsel tengevolge heeft, dat de bacteriën worden gedood. Men zou zich nu met evenveel recht af kunnen vragen wat in verband met deze bacteriën doel en zin der ontsteking is.

Merken wij daarbij allereerst op, dat, min of meer populair gesproken, de parasiet weinig voordeel heeft bij de dood van de gastheer. Daarnaast beschikken ook de bacteriën over weerstandskrachten, die tegenover de afweermiddelen van het organisme gesteld worden. Er blijft echter in vele gevallen een dys-harmonie van belangen, hetzij tijdelijk of durend.

Calvinistisch filosofisch beschouwd zie ik ook hierin een gevolg van de zondeval van de mens, waarop Gods straf volgde, die echter nog niet direct in zijn volle omvang op de gehele schepping rustte, doch tijdelijk in zijn doorwerking werd geremd om hen, die geloven zullen, de mogelijkheid van genade te scheppen.

Beschouwen wij nu nader de punten 1 en 2, dan kunnen wij ons daarbij baseren op een tweetal grondbeginselen.

En wel in de eerste plaats op Virchow's theorie, dat de cel als de morphologische en functionele eenheid van het gehele organisme moet worden opgevat.

In de tweede plaats sluiten wij ons aan bij Fischer-Wasels, die, ons inziens terecht, betoogde, dat alle phlogogene prikkels gemeen hebben een weefselcellenbeschadiging en waar-

bij het in laatste instantie deze weefselbeschadiging is, die aanleiding geeft tot het optreden van het ontstekingsproces.

Van verschillende kanten is tegenover deze theorie destijds de opmerking gemaakt, dat enerzijds in verschillende gevallen de weefselbeschadiging niet was aan te tonen, terwijl in andere gevallen een sterke weefsel-alteratie bestond zonder dat van een reactie van de zijde van het organisme sprake was.

Houden wij de ingewikkelde interne structuur der cellen in het oog, dan valt het ons niet moeilijk ons in te denken, dat binnen die structuur zich zeer vele, physiologische en pathologische processen kunnen afspelen, die ver beneden de grens van het microscopisch waarneembare liggen. M.a.w. het aannemen van weefselalteratie hoeft niet gepaard te gaan of parallel te lopen met de microscopische waarneembaarheid van dit verschijnsel.

Anderzijds blijkt het wel, dat niet op elke prikkel, die tot weefselbeschadiging aanleiding heeft gegeven, een reactie in de vorm van een ontsteking optreedt. De reactietoestand van het mesenchymale weefsel onder regulatie van hogere en lagere centra van het autonome zenuwstelsel zal hier stellig een rol spelen naast de mogelijkheid, dat de prikkel zo intensief is geweest, dat verlamming van cellen en weefsels optreedt. Toch blijken gevallen van zuivere alteratie zonder de geringste mesenchymale reactie (waarbij ook bloedcellen hier onder mesenchymaal weefsel worden begrepen) zeldzaam te zijn, wanneer men tevens den tijdsfactor in de beschouwing betreft.

Uiteraard is de reactie op een prikkel afhankelijk van diens sterkte en intensiteit.

Zo wist A s k a n a z y voor verschillende soorten physische prikkels de drempelwaarde te bepalen, waarboven de prikkel aanleiding gaf tot ontsteking. Deze hangt automatisch ook af van de reactietoestand van het weefsel op dat moment.

Hieruit blijkt, dat prikkels, die slechts geringe veranderingen in de constellatie der cellen kunnen teweeg brengen, niet gevolgd behoeven te worden door een ontsteking. De cellen bezitten dan zelf voldoende capaciteit om het evenwicht weer te herstellen.

Dit geldt evenzeer voor chemische prikkels. Men zou kunnen zeggen, dat de gehele pharmacotherapie berust op het toedienen van vergiften in een zodanige dosis, dat deze beneden het toxische, doch in het therapeutisch werkzame gebied ligt. M.a.w. een geringe inwerking van een gift sorteert in het geheel geen effect, een grotere geeft aanleiding tot een activering van de cellen, een nog grotere beschadigt de cellen.

Beïnvloeding der cellen door een chemische stof kan slechts

bestaan, als er een wederzijdsche physische of chemische affiniteit bestaat.

Deze affiniteit is zoals bekend afhankelijk van de soort van het vergift enerzijds en de celsoort anderzijds, waardoor wij zenuwgiften, niergiften en vele andere kunnen onderscheiden.

Gezien de gecompliceerdheid van kern en celprotoplasma is het voor de hand liggend tevens aan te nemen, dat de affiniteit voor een bepaalde chemische stof in een cel sterk varieert al naar gelang het betrokken onderdeel van de cel. In gekleurde haematologische en histologische preparaten blijkt overigens ook wel, dat de affiniteit t.o.v. de kleurstoffen in één en dezelfde cel sterk varieert. Al naar gelang dan meer of minder vitale onderdelen van de cel een physische of chemische verbinding met een bepaalde chemische stof aangaan, zullen ook de functies van de cel in meerdere of mindere mate worden bedreigd.

Wij zien dus, dat de aanwezigheid van, resp. de binding van een chemische stof aan celbestanddelen als zodanig direct de functie van de cel zal kunnen beïnvloeden, en zouden dit de primaire beïnvloeding willen noemen.

Hierbij kan vermeld worden, dat door deze primaire intoxicaties van de cel histamine-achtige stoffen in de cel worden vrijgemaakt, die voor het verdere verloop van het ontstekingsproces van groot belang zijn. Zo wisten Kellaway, Trethewie en Turner histamine en adenyl aan te tonen na behandeling van verschillende organen met het toxine van Cl. welchii, (type D). Terpstra wees op het grote belang, dat door vele onderzoekers wordt toegekend aan histamine in verband met zijn uitwerking op het perifere netwerk van het autonome zenuwstelsel. Er zij hier op gewezen, dat wij deze en daaraan nauwverwante stoffen bij elke ontsteking, ook bij de allergische zien optreden. Hoe het nadere chemisme van het ontstaan van deze stof verloopt, is niet bekend. Wel wordt algemeen aangenomen, dat deze histaminen in een min of meer labiele vorm in de cel steeds aanwezig zijn en vermoedelijk vrijgemaakt worden door colloïdale permeabiliteitsveranderingen.

In het licht van deze gegevens lijkt het ons waarschijnlijk, dat deze „vrijmaking” van histamine te beschouwen zal zijn als een systeem, dat een zeer belangrijke rol speelt als reguleringsmechanisme, waardoor elke belangrijke verandering intercellulair via het perifeer gelegen autonoom zenuwstelsel en mogelijk ook intracellulair zal kunnen worden geregistreerd en eventueel door een stijging van de stofwisselingsprocessen kan worden gevolgd. In elk geval moeten wij histamine niet uitsluitend als schadelijke giftige stof zien, zoals Strengers o.a. nog te veel doet. Ook op de physiologische regulerende functie van deze stof dient gelet te worden. Dan is ook beter verklaarbaar waar-

om, volgens de bepalingen van Strengers, een verlaagde histaminespiegel van het bloed een infauste prognose geeft.

In ieder geval staat wel vast, dat histamine ook afzonderlijk voor een groot aantal processen, die wij bij ontsteking waarnemen, aansprakelijk kan worden gesteld.

Wij kunnen de theorie, dat elke abnormale prikkel weefselbeschadiging veroorzaakt en daardoor ontstekingsprocessen, uitbreiden door de conclusie, dat elke weefselbeschadiging gepaard gaat met het optreden van een vergroot quantum „vrij” histamine, dat dan weer een belangrijk deel der afweermiddelen van het organisme lokaal of algemeen mobiliseert.

Dit in tegenstelling tot het volgende verschijnsel. Het is namelijk ook mogelijk, dat in eerste instantie de binding van een chemische substantie aan b.v. celeiwitten als zodanig weinig invloed heeft op de celfuncties. Wel zal dan het gehele complex chemische stof + celeiwit, waaraan het gebonden is, een lichaamsvreemde substantie blijken te zijn, die onder invloed van de verschillende processen, die functies vertegenwoordigen van de levende cel, wordt afgebroken. Hierbij komen dan verschillende stofwisselingsproducten en afbraakproducten vrij, die een phlogogene werking hebben en waarbij het in laatste instantie dan weer komt tot een vrijmaken van histamine-achtige stoffen. Wij kunnen dit verschijnsel de secundaire beïnvloeding noemen.

Uit deze gang van zaken volgt, dat bij de primaire beïnvloeding de cel in eerste instantie een passieve rol speelt, terwijl bij de tweede, naast de affiniteit van de cel, diens activiteit ter sprake komt. Wij zullen verderop zien, dat dit van belang is voor de verklaring van verschillende allergische verschijnselen.

Het vermelden van de activiteit, de functies van de cel in dit verband, brengt ons tot de volgende beschouwingen, die hier zullen moeten worden ingelast, namelijk tot die der eigenschappen van de levende cel, waardoor deze in staat is een eventuele toxische beïnvloeding te elimineren en het natuurlijk evenwicht te herstellen.

Zonder ons daarbij noodzakelijkerwijze te verdiepen in fysische en biochemische problemen, kunnen wij in het algemeen zeggen, dat levende cellen beschikken over fermenten, katalystoren, die het mogelijk maken, dat een stofwisseling kan bestaan en allerlei chemische processen hun voortgang kunnen vinden, wat tevens de mogelijkheid schept, schadelijke of soortvreemde stoffen al dan niet na allerlei chemische omzettingen onschadelijk of zelfs nuttig te maken of te elimineren.

De afzonderlijke cel kan deze functies autonoom verrichten, doch kan daarbij onder de regulerende invloed staan van prikkels, die van elders uit het organisme tot de cel komen en

hetzij humoraal, hetzij langs zenuwbanen worden overgebracht.

Wat die laatst genoemde mogelijkheid betreft, hebben wij dan in het bijzonder te denken aan het autonome zenuwstelsel en vooral aan het perifere interstitieele netwerk. Bij normale eenden konden wij het perifere netwerk met interstitieele cellen, in met mesenterium en vooral in de hartekleppen zeer uitgebreid te voorschijn brengen volgens de methode Schabadasch (zie foto 23 en 24). Het gelukte echter niet de methode voor doeleinden van experimentele pathologie bruikbaar te maken.

Behalve het ontvangen van prikkels is het eveneens mogelijk, dat de cel prikkels uitzendt. Ook dit zal dan kunnen geschieden of humoraal, waarbij o.a. stofwisselingsmiddelen aan de circulatie worden afgegeven, die elders op cellen weer hun invloed kunnen doen gelden. Daarnaast zullen ook de interstitieele zenuwfibrillen en zenuwcellen een mogelijkheid scheppen tot het overbrengen van prikkels van de ene cel naar anderen in de omgeving, hetzij direct bij contact met zenuwvezelen of anders neurohumoraal.

Wanneer nu een chemische prikkel van geringe sterkte op een cel inwerkt, dan zal deze door de cel geheel autonoom kunnen worden opgevangen en verwerkt tot het natuurlijk evenwicht weer is bereikt. Wordt de prikkel intensiever, dan kan een dusdanige constellatie en samenstelling in de cel ontstaan, dat prikkels worden uitgezonden. In chronologische volgorde zal dit het eerst kunnen geschieden langs de nerveuze weg. Later worden ook stofwisselingsproducten afgegeven, die andere cellen langs de humorale weg kunnen bereiken en daar als prikkel fungeren. Uiteraard zal bij zwerfcellen alleen deze laatste mogelijkheid open staan.

Experimenteel blijkt, dat herhaalde intraveneuze injecties van O. I. inkt of van vitale kleurstoffen het aantal cellen van het R.E.S., dat fagocyteert, zeer snel doet stijgen, waaruit is af te leiden, dat cellen, die bij de eerste inspuiting niet hebben gefagocyteerd, door de activiteit van hun collegae ook zelf tot groter activiteit worden geprikkeld. Histologisch kan hier het substraat zichtbaar van zijn door een meer actief cel- en kernbeeld.

Ook bij onze preparaten van tuberculeuze processen bij eenden zagen wij vrij frequent epithelioidceltuberkels, vooral bij de jonge stadia, waar soms slechts een zeer gering deel der epitheloide cellen bacillen had gefagocyteerd, terwijl dan de quantitative verhoudingen dikwijls zo waren, dat het aangenomen moet worden, dat het ontstaan van vele epitheloide cellen niet onder de directe invloed van door hen zelf gefagocyteerde tuberkelbacillen had plaats gevonden. Men zou nog kunnen veronderstellen, dat misschien in die jonge stadia dan veel bacillen

na phagocytose werden gedigereerd. Doch in dit geval zou men dan toch frequent zuurvaste resten „détris” van tuberkelbacillen mogen verwachten. Dit nu werd stellig niet gezien en is integendeel als een zeldzaamheid te beschouwen.

Er blijft dan het gegeven, dat een of meerdere cellen door een chemische prikkel worden getroffen, deze niet autonoom verwerken, doch waarbij ook cellen of celtgroepen uit de omgeving bij de afweer worden betrokken. In zekere zin is dit te beschouwen als een insufficiëntie van de cellen, waarop de chemische prikkel inwerkte. Wij noemen dit insufficiëntie A, waaronder wij dan verstaan het medereageren van cellen uit de omgeving, waarop de oorspronkelijke prikkel niet inwerkt, voor zover dit later histologisch kan worden geconstateerd. Deze laatste beperking dient te worden ingevoerd, omdat ook physiologisch van dit mede-reageren kan worden gesproken zonder dat het dan aanleiding geeft tot een verandering in het morphologische beeld en dan niet meer is vast te stellen.

Hoe groot het gebied is, dat mede-reageert en hoeveel cellen daarbij betrokken zullen zijn, is een quaestie, die grotendeels bepaald zal worden door de sterkte der prikkels, die door de primair aangetaste cellen worden uitgezonden. Wij menen hier een parallel te mogen trekken tussen deze processen en andere in de physiologie. Het is namelijk een algemeen geldende wet, dat op een sterker prikkel (b.v. op de huid aangebracht) een heftiger reactie volgt, die zich dan ook over meerdere organen of groepen van organen (b.v. skeletspieren) uitstrekt. De prikkelgeleiding heeft dan een grotere uitbreiding verkregen over meer efferente en mogelijk ook afferente banen. Dit betekent overgebracht op ons geval, een bredere verspreiding van sterkere prikkels over banen van het locale autonome zenuwstelsel. Voor zover de humorale overbrenging een rol speelt, is het duidelijk, dat een groter quantum schadelijke stoffen, door de cellen aan de circulatie afgegeven, over een groter gebied zijn werking zal kunnen ontplooien.

Heeft zich het proces nu zo ver ontwikkeld, dat behalve de primair aangetaste cellen ook een aantal andere aan de eliminatie van de schadelijke beïnvloeding deelneemt, dan staan er twee mogelijkheden open. De eerste is deze, dat in het betrokken gebied een toestand van compensatie optreedt, waarbij een autonome verwerking van de schadelijke stoffen autonoom mogelijk is. De constellatie in dat weefsel en in de samenstelling van de deelnemende cellen is dan zodanig, dat geen prikkels vanuit dit weefsel naar buiten gaan via zenuwbanen en verder, dat de stofwisselingsproducten, die aan de circulatie worden afgegeven, lokaal niet stijgen tot een abnormale concentratie.

De andere mogelijkheid is, dat ook deze groep van geacti-

verde cellen niet voldoende capaciteit bezit afdoende ontgiftend te werken. Het gevolg zal dan zijn in de eerste plaats uitbreiding van het geactiveerde mesenchymale weefsel aan de periferie van het proces.

Daarnaast zal een dusdanig hoge concentratie van soortvreemde of schadelijke stofwisselings- en afbraakproducten in de bloedcapillairen ter plaatse terecht komen, dat deze een chemotactische uitwerking op zwerfcellen en witte bloedcellen kunnen uitoefenen. Hierbij bleek de aard der afbraakproducten invloed te hebben op de soort der leucocyten, die door hen positief chemotactisch werden beïnvloed. Hierop wordt nog nader teruggekomen.

Wij noemen deze phase insufficiëntie B, waarbij wij waarnemen, dat de locale weerstand van het weefsel vergroot wordt met behulp van witte bloedcellen. Ook in dit stadium zal compensatie kunnen worden bereikt. Is dit niet het geval, dan wordt de concentratie van schadelijke stoffen in de totale bloedcirculatie verhoogd. Soms zal de ontgiftende werking van verschillende parenchymateuze organen en mesenchymaal weefsel en witte bloedcellen voldoende kunnen zijn, soms zal een extra vorming van leucocyten vereist zijn om het evenwicht te bewaren. Ook hier zal naast een humoraal regulatiesysteem het autonome zenuwstelsel een rol kunnen spelen, o.a. door activering van de bloedvormende organen. Onlangs bevestigde *Marsman* nogmaals de mogelijkheid van centrale regulatie van het witte bloedbeeld.

Wij noemen insufficiëntie C dan die toestand, waarbij een extra vorming van leucocyten vereischt wordt om het evenwicht in stand te houden en een dusdanige ontgiftiging van bloed en weefsels te bereiken, dat levensgewichtige organen niet in ernstige mate door intoxicatie worden bedreigd.

Wij zagen uit ons bloedonderzoek bij tuberculeuze eenden, dat dit insufficiëntieverschijnsel C reeds zeer spoedig kan worden bereikt en dat daarna een betrekkelijke compensatie is opgetreden, die vrij lang zich kan handhaven. Het zal dan tevens blijken, dat in de laatste phase van het proces de bloedvormende organen niet langer in staat zijn aan de vraag naar leucocyten te voldoen, waardoor wij een zeer hoog percentage myelocyten, promyelocyten en ook jonge mononucleaire elementen in het bloedpreparaat zien optreden. De prognose voor het leven van het dier wordt dan infaust. De oorzaak daarvan zien wij dan in een insufficiëntie van de bloedvormende organen (insufficiëntie D). Dit geldt zowel voor het myeloïde als voor het lymphoïde apparaat, al is het aanpassingsvermogen van het laatstgenoemde systeem minder groot dan dat van het eerste.

De parenchymateuze organen en het zenuwweefsel worden

dan al zeer onvoldoende beschermd en een intoxicatie is het gevolg.

Het spreekt welhaast vanzelf, dat ontstekingsprocessen in een organisme zich niet steeds zo schematisch ontwikkelen als boven geschetst. Aan de ene kant zullen de processen in elk stadium onder zekere voorwaarden tot stilstand kunnen komen, aan de andere kant zullen de verschillende phases over elkaar heen grijpen, terwijl de tijdsfactor en een snelle ontwikkeling van het proces het mogelijk maken, dat de tijd tot het tot stand komen van de een of andere vorm van reactie ontbreekt. Zo zal een sterke toxische beïnvloeding van een gedeelte van het bindweefsel dusdanig hevig kunnen zijn, dat reeds vanaf het begin een zeer groot overschot van schadelijke stoffen in de circulatie terecht komt en dat slechts een snelle mobilisatie van leucocyten in staat is het gevaar af te wenden zonder dat practisch het ter plaatse aanwezige bindweefsel een actieve rol speelt. Ook zal de toevoer van schadelijke stoffen, naar de bloedcirculatie zo groot kunnen zijn, dat een algemene intoxicatie tot de dood heeft geleid, voordat een noemenswaardige reactie van de afweerkrachten van het organisme heeft plaats gevonden.

De meest schematische ontwikkeling zal men daar kunnen verwachten, waar de schadelijke substanties geen sterke affiniteit hebben tot bepaalde voor het leven belangrijke celgroepen, maar hoofdzakelijk in het mesenchymale weefsel aangrijpen en bovendien een langzaam chronisch verloop vertonen.

Als een voorbeeld daarvan kunnen wij onder de bacterieele ziekten verschillende vormen van vogeltuberculose noemen, die dan voor onze beschouwingen ook de belangrijkste bijdrage hebben geleverd.

Voor wij nu verder nagaan op welke wijze bacillen in het algemeen en tuberkelbacillen in het bijzonder weefselcellen toxisch kunnen beïnvloeden, willen wij nu eerst het ontstekingsbegrip als volgt formuleren.

„Ontsteking is die zich in mesenchymaal weefsel afspelende reactie op een schadelijke prikkel, die quantitatief of kwalitatief uitgaat boven reacties in het normale individu en die tot doel herstel heeft.”

Wij kunnen hierbij dan nog de opmerking plaatsen, dat wij bij ontstekingsprocessen histologisch steeds proliferatie (of) exsudatie aan kunnen tonen. Het is echter mogelijk dat van een alteratie weinig of niets is te bespeuren, daar deze zich in de cellen zelf kan hebben afgespeeld en geen of nog geen histologisch substraat bezit.

Gaan wij na hoe bacteriën weefselcellen kunnen beïnvloeden, dan is dat in principe mogelijk op drieërlei wijze, namelijk:

- 1e. Door hun aanwezigheid als corpus aliënum.
- 2e. Door hun directe giftigheid, die enerzijds berust op de afgifte van stofwisselingsproducten, waarvan de meest giftige de exotinen vormen en anderzijds op afbraakproducten van de bacil zelf, waarvan de meest giftige dan endotoxinen worden genoemd. Deze directe giftigheid correleert dan met hun affiniteit tot bepaalde cellen of gedeelten van cellen.
- 3e. Hun antigene werking, waar nog nader op terug wordt gekomen.

Beschouwen wij het eerste punt. Bacillen zullen, afgezien van hun eventuele giftige werking als lichaamsvreemde partikeltjes, worden beschouwd en door de cellen worden gefagocyteerd. Voor zover hierbij leucocyten een rol spelen, gaat dit gepaard met chemotactische verschijnselen. De soort der witte bloedcellen, die chemotactisch worden beïnvloed, is grotendeels afhankelijk van de chemische samenstelling der stoffen, die deze werking ten opzichte van de witte bloedcellen ontplooiën. Sabin toonde aan, dat de polysaccharide fracties der tuberkelbacillen een chemotactische werking bezaten t.o.v. de polynucleaire leucocyten, terwijl de overige fracties, o.a. de fosfatiden, speciaal de monoccyten stimuleerden. Phagocyteren op zichzelf is nog geen eliminatie. Er zal een digestie van deze gefagocyteerde partikels door de cel op moeten volgen, wat geschieden kan door chemische en fysisch-chemische processen. Een meer of minder snelle afbraak van de bacillen zal bepaald worden door hun weerstandskracht ten opzichte van deze processen. Zijn de bacillen zeer resistent, zoals in onze gevallen de tuberkelbacillen, dan kan een vermeerdering der bacteriën in het protoplasma van de cel plaats vinden.

In de tweede plaats dient dan de directe giftigheid van de bacil in de beschouwing te worden betrokken. Wij kunnen daarbij nog een onderscheiding maken tussen stofwisselingsproducten inclusief eventuele z.g. exotoxinen enerzijds en afbraakproducten der bacillen inclusief endotoxinen anderzijds.

De eerste groep werkt voor en na phagocytose op de cellen in tijdens het leven van de bacil. De wederzijdse affiniteit van bacteriestofwisselingsproducten tot celbestanddelen is hier beslissend voor de mate van vergiftiging van de cel naast de geringere of grotere mogelijkheid van de cel door middel van vitale processen ontgiftend en zelfreinigend te kunnen optreden.

Naast een primaire toxische beïnvloeding zullen wij ook hier weer van een secundaire celintoxicatie kunnen spre-

ken, wanneer tijdens de afbraak van de soortvreemde chemische verbindingen producten worden gevormd, die op hun beurt affiniteit bezitten tot bestanddelen van de cel. Deze secundaire intoxicatie zal onder invloed staan van de activiteit van de cel in tegenstelling met de primaire. Dit houdt o.a. in, dat deze schadelijke afbraakproducten, deze „secundaire toxinen”, zoals zij betiteld zouden kunnen worden, in stijgende concentratie in het celprotoplasma verschijnen, in tegenstelling tot de primaire, waarbij de optimale concentratie juist in den aanvang aanwezig zal zijn. Bovendien zal de vorming van de secundair „toxinen” zelfremmend kunnen werken door intoxicatie van de cel, eveneens in tegenstelling met de primaire.

Wij menen, dat deze overwegingen onder meer een plausibele verklaring kunnen geven voor tijdsverschil, dat bij het ontstaan van een atopische en een allergische huidreactie tussen beide optreedt. De atopie of idiosyncrasie zou dan op te vatten zijn als een congenitale abnormaal grote affiniteit van cellen t.o.v. bepaalde (meest eenvoudige) chemische verbindingen, waardoor bij een eventueel contact door primaire toxische beïnvloeding ogenblikkelijk een grote hoeveelheid histamine-achtige stoffen worden vrijgemaakt. Bij een allergische reactie is hiervoor steeds langer tijd nodig, doordat de zelfreinigende activiteit van de cellen zich eerst moet ontplooien, al hebben quantitative verhoudingen wel enige invloed.

Voor afbraakproducten van bacteriën, inclusief endotoxine, gelden dezelfde overwegingen, met dit verschil, dat hier eerst een destructie van de bacteriën aan vooraf gaat.

Merken wij tot slot op, dat de onderscheiding tussen primaire en secundaire „toxinen” in het organisme zekere overgangen zal kunnen vertonen en geenszins absoluut behoeft te zijn.

De afbraak van soortvreemde gebonden stoffen en het ontstaan van secundaire toxinen leidt ons tot een nadere beschouwing over de genese van de antistoffen.

Na de afbraak en opruiming namelijk van alle lichaamsvreemde stoffen en pathologisch veranderde celbestanddelen, zal een regeneratie en herbouw van de cel optreden, waarbij de afgebroken celeiwitten door nieuwe worden vervangen.

Hierbij blijken dan tevens de z.g. antilichamen gevormd te worden. Ons inziens is de meest aannemelijke verklaring voor het ontstaan van deze stoffen nu deze, dat de hernieuwde opbouw van de celeiwitten geschiedt naar het type van die complexen die het eerst en het ernstigst werden beschadigd, in casu dus de complexen welke de grootste affiniteit tot het oorspronkelijke schadelijke agens hadden. Het eindresultaat van de vernieuwing zal dan zo worden, dat een specifieke affiniteitsverhoging is ontstaan.

Er blijkt bovendien, dat de nieuwvorming van deze complexen in overmaat geschiedt, want ook in de bloedcirculatie kunnen deze antilichamen optreden.

Omtrent de plaats in het organisme, waar de antistoffen zich vormen, leidt deze zienswijze tot de opvatting, dat antilichamen zich daar ontwikkelen, waar het oorspronkelijke antigeen op cellen inwerkt, terwijl quantitatief daar de meeste dan ontstaan, waar de ontgiftende en regenerende activiteit der cellen het grootst is en waar ook normaliter de stofwisseling intensief is. In dit verband zij gewezen op de functie van het R.E.S., dat een zo grote rol speelt bij de phagocytose en bij ontgiftingsprocessen, mede door zijn ligging t.o.v. de bloedcirculatie, dat het ons niet behoeft te verwonderen, dat dit weefsel ook bij de vorming van antistoffen een grote rol speelt, wat momenteel wel algemeen als vaststaand aangenomen wordt.

Interessant zijn in dit opzicht de proeven van Ehrich en Harris. Deze auteurs spoten antigenen (ei-eiwit, paratyhusbacillen en rode bloedcellen van schapen) subcutaan in bij konijnen in de achterste extremiteiten.

Daarna werd na verschillende tijdstippen bepaald de titer der gevormde antilichamen (agglutinin, praecipitinen, haemolysinen) in het bloed, in de aan- en afvoerende lymphvaten der ln. poplitea en in extracten van deze lymphklier.

Hierbij bleek, dat in het vas efferens der ln. poplitea na twee à drie dagen antilichamen begonnen op te treden, om na ± 6 dagen een maximale concentratie te bereiken en daarna weer af te nemen.

Parallel hiermee werd gezien een sterke absolute vermeerdering der kleine en middelgrote lymphocyten, zowel in de lymphklier zelf als (later) ook in het vas efferens. Deze celvermeerdering begon reeds voor dat antilichamen konden worden aangetoond en bereikte zijn maximum op een later tijdstip dan die der maximale productie der antilichamen. De reactie van de cellen van het R.E.S. uit de lymphklier was veel minder intensief en constant. Later konden Harris, Grimm, Mertens en Ehrich de vorming van antilichamen in lymphocyten bevestigen. Vermelden wij nog, dat Westwater (in 1940) het ontstaan van antilichamen op de plaats van inenting (subcutis konijn) van gedoodde bacteriën aantoonde.

Waar hierboven als onze mening werd aangegeven, dat het optreden van een allergische toestand moet gezocht worden in een affiniteitsverandering van de cel, is het nuttig hier te wijzen op de experimenten van Masugi, betrekking hebbende op het opwekken van een acute glomerulonephritis als allergisch affect. Masugi's bevindingen werden later van vele kanten bevestigd. Masugi spoot konijnen in met materiaal van

bloedvrij gemaakte rattennieren en verkreeg dan bij deze konijnen een serum, dat antistoffen t.o.v. rattennieren bevatte. Volgens werden dan gezonde proefratten met dit serum ingespoten, waarna zich dan bij deze dieren een acute glomerulonephritis in optima forma ontwikkelde. Deze kenmerkte zich histologisch voornamelijk door bloedarme vergrote glomeruli met vermeerderde gezwollen cellen en celkernen der vaatkluwens.

Wij hebben hier dus te doen met een ontsteking, volgend op een antigeen antilichaam verbinding, waarbij in tegenstelling met de normale gang van zaken de cellen zelf het antigeen zijn, waar de antilichamen met het bloed mee naar toe gevoerd worden.

Waar het hier onvoorbehandelde normale cellen betreft, die de ontstekingsreactie uitvoeren, blijkt het, dat de normale cel in staat is het antigeen antilichaam complex af te breken, waarbij dan secundaire toxinen ontstaan. Van een specifiek verhoogde enzymatische werking der cellen behoeft bij allergische affecten dan ook geen sprake te zijn. Wanneer nu aan allergisch of anaphylactisch gemaakte cellen, dus cellen die een verhoogde affiniteit verkregen hebben opnieuw het bewuste antigeen aangeboden wordt, dan zal dit

- 1e) een grotere primaire giftigheid bezitten, door de veranderde quantitatieve verhoudingen .
- 2e) een grotere secundaire giftigheid bezitten, daar er om dezelfde reden meer veranderde celbestanddelen vallen af te breken .
- 3e) doorgaans zal de afbraak ook sneller geschieden, daar de celactiviteit door de voorafgaande prikkels is gestegen, zij het niet specifiek en daardoor zal de uiteindelijke ontgiftiging tevens sneller zijn beslag kunnen krijgen.

Eenerzijds dus een sneller en sterker toxische beïnvloeding, anderzijds bij voldoende weerstand, een vlugger eliminatie van de prikkel. De verhouding tussen intoxicatie en ontgiftiging is beslissend voor het optreden, en de meer of mindere heftige aard van de ontsteking.

Bij anaphylactische en allergische affecten worden evenals bij elke ontsteking in laatste instantie stoffen uit de cellen vrijgemaakt die hier tot de anaphylactische shock respectievelijk tot de allergische ontsteking aanleiding geven. Naast histamine wordt hier een grote rol toegekend aan acetylcholine (in de publicaties van Nakamura en Chigira en door Danie-

lopolu, terwijl Dragstedt de nadruk legt op de betekenis van heparine.

Dat de activiteit van de cel onder regulatie staat van prikkels die of langs humorale weg of langs nerveuze weg de cel bereiken, is een bekend fysiologisch begrip. Het hoeft dan ook geen verbazing te wekken, dat een allergisch affect mede bepaald wordt door functies van het organisme die buiten de aangetaste cel liggen.

In laatste instantie zal echter ook hier in de betrokken cellen of een compensatie optreden, in dien zin dat niet meer phlogogene stoffen worden gevormd dan de cel kan verwerken of een insufficiëntie treedt op waarna prikkels geleid worden naar andere cellen of celtgroepen. Hierbij zijn dan quantitative verhoudingen bepalend.

Wat wij als patholoog-anatomisch en histologisch substraat zullen zien is hetzij een compensatie, hetzij een insufficiëntie verschijnsel zowel bij het allergisch als bij het directe toxische affect, m.a.w. het patholoog-anatomisch en histologisch beeld van een reactie op een prikkel zegt ons niet of de phlogogene prikkel direct toxisch dan wel allergisch van origine is geweest. Hieromtrent is slechts een uitspraak te doen wanneer wij uit hoofde van andere gegevens kunnen aantonen, dat de prikkel die tot een weefselreactie aanleiding heeft gegeven niet direct toxisch kan zijn geweest, waarbij wij dan nog rekening moeten houden met het feit dat weinig actieve of verzwakte cellen sneller onder invloed zullen staan van directe en primair toxische prikkels dan actieve celsoorten. Wij sluiten ons daarbij volkomen aan bij Zwijnenburg, die op grond van een uitgebreide literatuur studie ook tot de conclusie is gekomen dat het beeld van een allergische ontstekingsreactie als zodanig niet pathognomonisch is.

Zwijnenburg stelt in zijn werk de vraag: „Zou ten slotte het gehele allergie probleem terug te voeren zijn op een farmacologisch en pharmodynamisch proces?”

Wij menen dat dit inderdaad aannemelijk moet worden geacht en willen hier besluiten met de opmerking dat bij de studie zowel van het direct toxische als van het allergische ontstekingsprobleem de studie van biophysische en biochemische vraagstukken in de toekomst in het centrum van de belangstelling zal moeten staan en ons tot de oplossing zal moeten voeren.

Ten slotte nog deze opmerking. Wij zien in de pathologische anatomie en de pathologische histologie hoe moeilijk het dikwijls is te constateren of een bepaalde reactie nog als normaal is te beschouwen of reeds als pathologisch dient te worden gekenmerkt, doordat in beide gevallen het organisme zich van

dezelfde basaal processen bedient, (b.v. hyperaemie, verhoogde celactiviteit, uittreden van bloedcellen).

Ook in de normale en pathologische physiologie doet zich dezelfde moeilijkheid voor. Ook daar bedient het organisme zich van gelijke basaalprocessen. De kennis van de physiologie, voornamelijk de celphysiologie, zal derhalve de basis moeten zijn, waarop het ontstekingsprobleem (inclusief het allergische) zal moeten komen te rusten.

Hoofdstuk VIII.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

In dit onderzoek wordt met behulp van tuberculeus eendenmateriaal nagegaan hoe de reactie van het eendenorganisme is op het binnendringen van tuberkelbacillen.

De uitvoerig beschreven sectiebeelden der „spontaan” aan tuberculose gestorven eenden brengen ons tot de volgende conclusies, waarvan het merendeel overeenstemt met, en gesteund wordt door soortgelijke waarnemingen in de literatuur.

Darmtuberculose bij eenden is, stellig in uitgebreide vorm, zelden aan te treffen, beenmergtuberculose al evenmin. Wij zagen het laatste geen enkele maal.

Daarentegen zijn de milt en vooral de lever zeer dikwijls aangetast. Het meest opvallend is het veelvuldig voorkomen van uitgebreide processen (soms primair!) in de longen en luchtzakken. Dit wijst sterk in de richting van een aërogene infectie-modus in tegenstelling met de enterogene besmetting, die bij kippentuberculose de belangrijkste rol speelt. Peritoneaaltuberculose komt veel voor en is soms moeilijk macroscopisch te onderkennen.

Leveramyloidose is bij de tuberculose van de eend een veel voorkomende verschijning en geeft secundair regelmatig aanleiding tot hydrops ascitis.

Als stofwisselings-stoornissen zien wij behalve de amyloidose van de lever, in verschillende gevallen kalkafzettingen in de nierepitheliën en in de wanden der longcapillairen.

Histologisch treedt bij het ontstaan van tuberculeuze processen een woekering op van mesenchymale cellen, die de bacillen phagocyteren en zich ontwikkelen tot epithelioidcellen, waarbij soms ook reuzencellen van het Langhans'se type optreden. Aan de periferie van een dergelijk haardje ontstaat doorgaans een cellige infiltratie van het weefsel, waarbij kleine en grote mononucleaire cellen, benevens wisselende aantallen polymorphkernige leucocyten een rol spelen. Niet zelden zien wij perifocaal ook een woekering van histiocytair elementen.

In een meer gevorderd stadium vertoont het centrum van de gevormde haardjes regressieverschijnselen, in eerste instantie meestal een pathologische vetinfiltratie, dan ook verkazing, waar polymorphkernige leucocyten bij betrokken zijn, rijk aan

bacillen, of wel een eenvoudige „droge” coagulatie necrose, die de bijzonderheid heeft practisch geen zuurvaste staafjes te herbergen.

Perifeer kan een afkapseling optreden, aanvankelijk door jong, geïnfiltreerd, later ook door collageen bindweefsel.

De reactie van het bloedbeeld, in het bijzonder het witte bloedbeeld, wordt nagegaan bij experimenteel geïnfecteerde eenden. Vooraf echter worden gegevens verzameld over het normale bloedbeeld van de eend. Hierbij zij vermeld, dat onze bevindingen leidden tot een unitarische instelling ten opzichte van de leucopoëse. In vergelijking met de normale toestand zien wij dan bij tuberculeuze eenden verschillende veranderingen in het bloed optreden. Een der belangrijkste is wel een leucocytose, gepaard aan een linksverschuiving van het leucocytaire bloedbeeld, die op het eind van het leven een ernstige vorm kan aannemen. Daarnaast wijkt ook de groep der ongegranuleerde mononucleairen (lymphocyten plus monocyten) af van het normale beeld. Het betreft hier niet zózeer een vermeerdering van het aantal, doch een verschuiving in de richting der grotere elementen. Hierdoor wordt een beeld verkregen, dat wel enigszins aan leucose doet denken, doch in wezen een linksverschuiving in deze groep is, waardoor de grotere en jongere typen meer op de voorgrond treden.

In het hoofdstuk der pathogenetische beschouwingen wordt uiteindelijk getracht een en ander in breder verband te interpreteren.

SUMMARY AND CONCLUSIONS.

With the assistance of tuberculous duck-material I have checked in this research the reaction of the duck-organism on the penetration of tubercle bacteria.

The circumstantial autopsy-images of the ducks, spontaneously died of tuberculosis, lead us to the following conclusions, the greater part of which tally with, and are supported by similar observations in literature.

Intestinal-, and bone-marrow-tuberculosis, are, extensively at least, decidedly rare. We did not find the latter a single time.

On the other hand the spleen, and especially the liver are often affected. Most striking is the frequent occurrence of extensive processes (sometimes primary) in lungs and air-sacs. This points distinctly to an aerogeneous infection which plays not an important part in chicken-tuberculosis.

Peritoneal tuberculosis is of frequent occurrence and sometimes it is difficult to recognise it as such.

In duck-tuberculosis liver-amyloidosis is a frequently occur-

ring phenomenon, and in a secondary stage it regularly causes hydrops ascitis.

As metabolic trouble we find, besides the amyloidosis of the liver, in several cases calcium depositions in the kidney-epithelia and in the walls of the lung-capillaries.

In the generation of tuberculous processes histologically a morbid growth of mesenchymal cells appears, which englobe the bacteria and develop into epithelioid cells, whilst sometimes also giant-cells of the Langhans-type appear. At the periphery of such a morbid growth a cellular infiltration of the tissue mostly arises in which small and large uninuclear cells, besides varying numbers of polymorphonuclear leukocytes play a part. We also often find perifocally a morbid growth of histiocytal elements.

In a more advanced stage the centre of the little morbid growths which were formed, shows regressive symptoms, in the first instance mostly a pathological fat-infiltration, and further a caseation in which polymorphonuclear leukocytes, and large numbers of bacteria, are concerned, or sometimes a simple „dry coagulation necrosis” which possesses the peculiar characteristic of practically not containing any acid-fast bacilli.

Periphereally an encapsulation may occur, originally caused by young, infiltrated but later on also by collagenous connective tissue.

The reaction of the blood-picture, especially the white blood-picture, was examined in experimentally infected ducks. Beforehand however data were assembled in the normal blood-picture of the duck. Our findings led us to a unitarian view with regard to the leukopoiesis.

Compared with the normal condition we then, in tuberculous ducks, see various changes in the blood arise. One of the most important of these changes is indeed a leucocytosis accompanied by a deflection to the left of the blood-picture, which at the end of life may assume a serious form. Add to this that also the group of ungranulated mononuclears (lymphocytes plus monocytes) deflect from the normal picture. In stating this we do not mean in the first place an increase of the number, but a deflection in the direction of the greater elements. Through this a picture is obtained which to a certain extent reminds us of leukemia, but which is really a shift to the left in this group, owing to which the larger and younger types become more prominent.

In the chapter of pathogenetic speculations we have tried to give a wider perspective to our findings.

LITERATUUR.

- Aschoff, L. Ueber die Reizzustand. Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. 100 p. 1.
- Askanazy, M. Die Entzündung. Handb. d. norm. u. path. Physiol. Springer Berlin 1929.
- Berge, R. Tuberculose bei einer Ente. D. Tierarztl. Wochenschr. 40, 1932 p. 10.
- Besnoit, Ch. en Robin, V. Contribution à l'étude clinique de la tuberculose aviaire. Ann. de l'Inst. Pasteur 21, 1923 p. 323.
- Biestér, H. E. en Devries, L. Diseases of poultry. 1945. The Collegiale Press. Inc. Ames Iowa.
- Burckhardt, J. L. Ueber das Blutbild bei Hühnertuberculose und dessen Beziehungen zur sogenannten Hühnerleukämie nebst Bemerkungen über das normale Hühnerblut. Ztschr. f. Imm.forschung 14, 1912, p. 541, 604.
- Craig, J. F. and Davies, G. O. Intradermal Avian Tuberculin Test in Ducks. The Vet. Record. 49, 1937, p. 29.
- Chrétien, A. Germain en Raymond. Anatomie pathologique de la tuberculose aviaire. Rev. de la tuberculose. 4, 1923, p. 25, 65.
- Chrétien, A. Thirion. Tuberculose du canard domestique. Bull. de la Soc. centr. de Med. vet. 78, 1925, p. 63, 64.
- Dragstedt, C. A. Anaphylaxis. Physiol. Rev. 21 1941, p. 563, 587. Ref: Bull. of Hyg. 17, 1942, p. 217.
- Durant, A. J. Tuberculosis of poultry. Bull. Univ. of Missouri Agr. Exp. Stat. Nr. 34, 1936.
- Eber, A. Die Tuberkulose des Hausgeflügel. Ztschr. f. Infektionskr.h. 25/27, 1924—25, p. 145, 175/1, 19.
- Ehrich, W. Die Leukocyten und ihre Entstehung. Ergebnisse der allg. Path. und path. Anatomie Bd. 29, 1934, p. 1.
- Ehrich, W. A. and Harris, T. N. The Formation of Antibodies in the Popliteal Lymphnode in Rabbits. Jl. Exp. Med. 76, 1942, p. 335.
- Feldman, W. H. Avian tuberculosis. 1938, London, Baltimore, Williams and Wilkins.
- Feldman, W. H. and Olson, C. The cellular elements and haemoglobin content in the blood of chickens with spontaneous tuberculosis. 89, 1936, p. 26, 34.

- Filipenkoff, N. S. Tuberculose der Enten. *Sovet Vet.* 1933, 34-36. Ref. *Jahresber. Vet. Med.* 56, 1935, p. 306.
- Fischer, S., Watels, B. Beiträge zur path. Physiologie der Entzündung. *Frankf. Z. f. Path.* 42, 1931, p. 1.
- Forkner, C. E. Blood and bone marrow of the domestic fowl. *Jl. Exp. Med.* 50, 1929, p. 121.
- Gordon, R. F. Garside, J. S., Dobson, N. and Reid, J. An extensive outbreak of tuberculosis in ducks. *The Vet. Record.* 53, 1941, p. 575.
- Hadzimitkoovio, T. Ueber das Blutbild bei Peking Enten. *Veterinarski Archiv.* 1936, p. 133.
- Harris, T. N., Grimm, E., Mertens, E. and Ehrich, W. The rôle of the lymphocyte in antibody formation. *Jl. Exp. Med.* 81, 1945, p. 73.
- Heelsbergen, T. van. Handbuch der Geflügelkrankheiten und der Geflügelzucht. Ferdinand Enke. Stuttgart 1929.
- Hennepe, B. J. C. te. Eenige eendenziekten, speciaal eendentuberculose. *Tijdsch. v. Dierg.* 52, 1925, Afl. 7.
- Hinshaw, W. R. Tuberculosis of avian origin in Muscovy ducks. *J. Am. Vet. Med. Assn.* 82, 1933, p. 111—113.
- Hirschfeld, W. K. en Hoitink, A. W. J. Th. Een eenvoudige methode voor het tellen van leucocyten (en erythrocyten) in kippenbloed. *Acta Brevia Neerlandia XI*, 1941, p. 201, 203.
- Hirschfeld, H., Jakobi, M. Uebertragbare Hühnerleukämie und ihre Unabhängigkeit von der Tuberkulose. *Ztschr. f. Infektionskrh.* 75, 1912, p. 501—505.
- Jansen, Jac. Tuberculose en Paratyphus bij eenden en eenige andere eendenziekten. *Tijdschr. v. Dierg.* 61, 1934, afl. 19.
- Jansen, Jac. en Hurk, C. F. G. W. v. d. Overzicht der onderwerpen van het uit de praktijk ingezonden ziektemateriaal in 1944. *Tijdschr. v. Dierg.* 70, 1945, p. 304.
- Kellaway, Threthewie, Turner. The Liberation of Histamine and Adenyl Compounds by the Toxin of *Cl. Welchii* Type D. *Australien J. Exp. Biol. en M. Sci.* 18, 1940, 253—264. Ref. *Bull. of Hyg.* 16, 1940, p. 239.
- Klimmer, M. Die Uebertragung der Geflügeltuberculose auf Menschen und das Vorkommen von Tuberkelbacillen in Hühnereiern. *Berl. Tierärztl. Wochenschr.* 46, 1930, p. 702.
- Larcher, O. Note pour servir à l'histoire de la tuberculisation de foie chez les oiseaux. *Rec. med. Vet.* 48, 1871, p. 679—704.
- Lesbouyries, P. La pathologie des oiseaux. Paris. Vigot frères. 1941.

- Marsman, W. Over de centrale regulatie van het witte bloedbeeld. Diss. Utr. 1946.
- Mol, M. J. Keuring van gevogelte. Diss. Utrecht 1939.
- Moore, V. A. Infectious leukamia of fowls. The Pathology of infectious diseases of animals.
- Masugi, M. Ueber die experimentelle glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Zieglers Beiträge, 92, 1934, p. 429.
- Mouquet, A. Quelques cas de tuberculose aviaire. Bull. soc. centr. de med. vet. 74, 1921, p. 165—169.
- Nakamura, Chykira. Ref. Bull. of Hyg. April 1943, p. 286.
- Nieberle, K. in Nieberle-Cohrs Lehrbuch der Spez. Path. Anat. d. Haustiere. Fischer, 1931.
- Nieberle, K. in Walter Frei. Allgemeine Pathologie für Tierärzte. 1940. Richard Schoetz. Berlin.
- Römer, K. Ueber das Blutbild bei gesunden und tuberculösen Hühnern. Centralbl. f. Bakteriologie. 73. 1922, p. 333.
- Sabin, F. I. and Lorence, R. Cellular Reactions to Fractions from Tubercle Bacilli. Am. Rev. Tuberculosis 44, 1941, p. 415.
- Schaaf, J. Untersuchungen über die Tuberkulose der Enten. Berl. Tierärztl. Wochenschr. 48, 1932, p. 350.
- Schabadasch, A. Theoretische und Experimentelle Studien zur Methylenblaufärbung des Nierengewebes. 1935, Staatsverlag Gorki.
- Schlegel, M. Tuberculose bei Enten. Ztschr. f. Infektionskrh. 19, 1918, p. 328.
- Strengers, Th. Een vergelijkend onderzoek over de histamine-spiegel van het bloed bij mens, paard en rund. Diss. Utrecht 1946.
- Terpstra, J. I. Over de pathogenese van de bacterieele endocarditis. Diss. Utrecht 1943.
- Völker, R. Ein Fall von Ententuberkulose. Deutsch. Tierärztl. Wochenschr. 32, 1924, p. 594—595.
- Westwater, J. O. Antibody formation in a tuberculous lesion at the site of inoculation. Jl. Exp. Med. 71, 1940, p. 455.
- Winn, W. A. and Petroff, S. A. Biological Studies of the Tubercle Bacillus. Jl. of Exp. Med. 57, 1933, p. 239.
- Yakimoff, W. L. and Rastegaieff, E. F. Sur la question des variations cytologiques du sang des poules. Bull. Soc. path. exot. 22, 1929, p. 766—767.
- Zwijnenberg, H. A. Het allergisch effect en zijne mogelijkheid als pathogenetisch moment in enkele dierziekten, eene vergelijkend medische studie. Tijdschr. v. Dierg. 70, 1945, p. 124 en p. 171.

INHOUD.

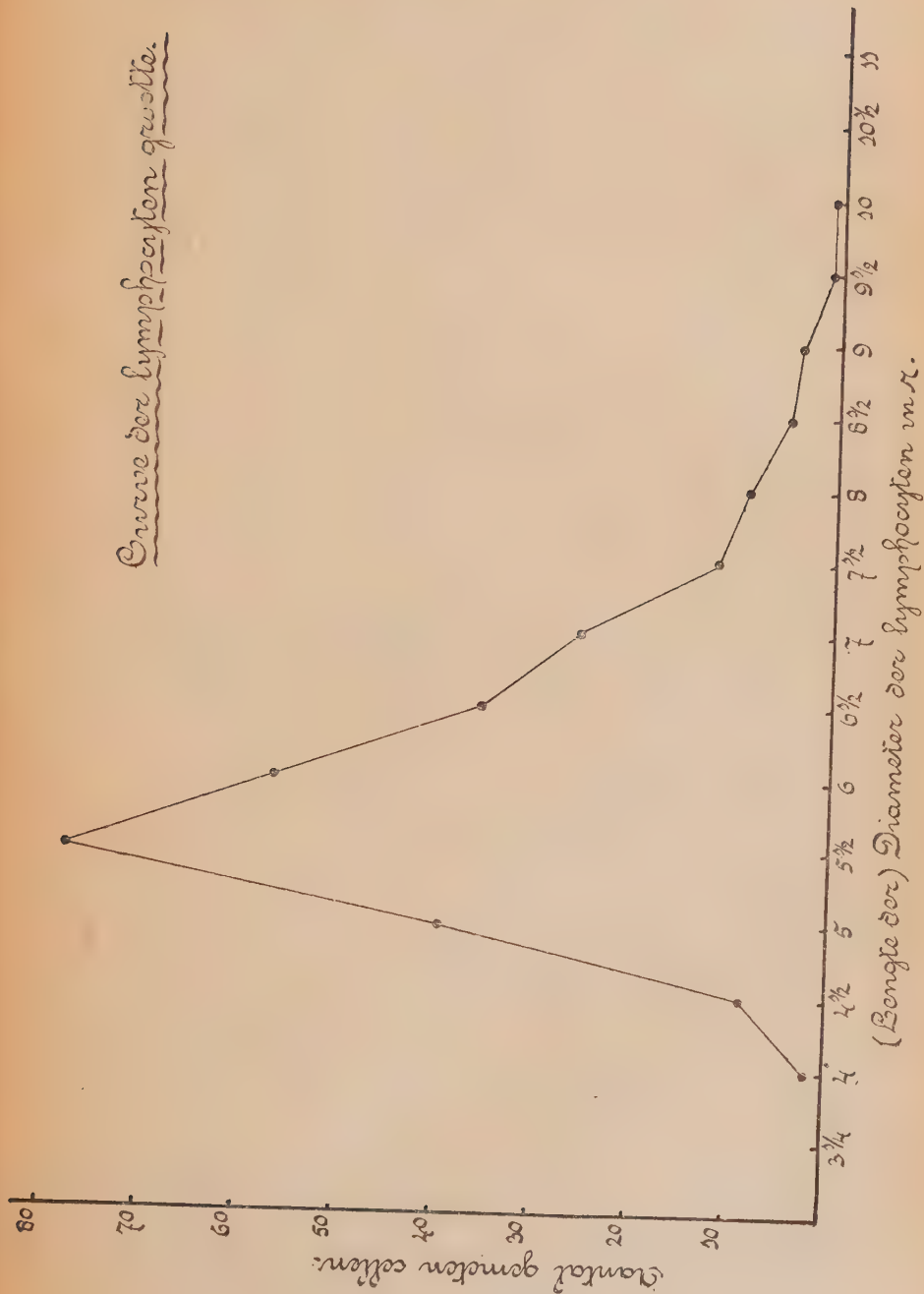
Hoofdstuk I, Inleiding en literatuuroverzicht	7
Hoofdstuk II, De pathologische Anatomie en Histologie der spontane gevallen van eendentuberculose . .	18
Hoofdstuk III, Patholoog-anatomisch en histologisch on- derzoek der experimentele gevallen van eenden- tuberculose	66
Hoofdstuk IV, Bespreking en vergelijking van de spon- tane en de experimentele gevallen	81
Hoofdstuk V, De morphologie van het normale bloedbeeld bij eenden	93
Hoofdstuk VI, Het bloedbeeld van eenden na injectie van virulente aviaire tuberkelbacillen	108
Hoofdstuk VII, Pathogenetische beschouwingen betref- fende de eendentuberculose in verband met de in de vorige hoofdstukken beschreven waarnemin- gen en gegevens uit de literatuur	116
Hoofdstuk VIII, Samenvatting en conclusies	133
Literatuurlijst	136
Grafieken, platen en foto's	

- Nr. 8. *Luchtzakwand. Geval I.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 100 x.
In het midden van de foto een strook verkaasd weefsel, aan weerszijden omgeven door vrij rustig granulatiweefsel dat de haard poogt te organiseren. Epithelioidweefsel speelt hier geen rol meer.
- Nr. 9. *Milt. Geval VI.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 28 x.
Overzichtsfoto die de twee mogelijke vormen van necrose duidelijk laat zien. Boven, een, op de foto zwart gekleurde, typisch verkaasde haard, onder, enkele scherp omschreven gecoaguleerd necrotische gebieden, waarin het weefsel een „bevoren” aspect heeft.
- Nr. 10. *Lever. Proefjeend 6.* Ziehl-Neelsen coupe. Vergr. 450 x.
Een tuberkeltje waarbij in de periferie een coagulatie necrose is opgetreden. Centraal wat meer vitaal weefsel, en juist daar zien wij meerdere bacillen liggen.
- Nr. 11. *Long. Geval IV.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
Perivasculaire restanten van een oude haard, in de vorm van een amorphe gecoaguleerde massa.
- Nr. 12. *Milt. Geval II.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 450 x.
Een milttuberkel die practisch geheel gecoaguleerd necrotisch is geworden. Een groot deel van de kernen is niet meer aan te tonen, enkelen vertonen karyolysis. Aan de periferie dringt soms een strengetje vitale vellen de necrotische haard binnen.
- Nr. 13. *Long. Geval IV.* Ziehl-Neelsen kleuring. Vergr. 250 x.
Gedeelten van een drietal tuberkels die in de coupe intensief rood en in deze foto zwart zijn door de enorme hoeveelheden zuurvaste bacillen. Daarnaast zijn ook „losliggende” bacillen op vele plaatsen in de foto te zien.
- Nr. 14. *Milt. Geval II.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
Perivasculaire tuberkel in het miltweefsel.
- Nr. 15. *Darm. Geval IV.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
Gedeelte uit een oude tuberculeuze haard waarbij wij zien hoe een verkaasd gedeelte omgeven wordt door een ring van „foreign body” reuzencellen, op hun beurt gevolgd door geïnfiltrerd, deels collageen bindweefsel. Typisch is de sterke vervetting van de reuzencellen.

- Nr. 16. *Long. Proefceend 3.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 900 x.
Het beeld van een tuberkel die in wezen pneumonisch is gevormd. De lichtgekleurde dikwijls ronde plekken corresponderen met longalveolen (buisen) die soms gedeeltelijk, meestal echter geheel gevuld zijn met structuurloos exsudaat of met ijle protoplasmatische substanties.
- Nr. 17. *Lever. Geval II.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
Typisch centraal verkaasde tuberkel.
- Nr. 18. *Lever. Proefceend 5.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 100 x.
Een diphasig proces. In het leverweefsel heeft zich een onregelmatig infiltrerende niet verkaasde haard gevestigd waarin op zijn beurt centraal een klein rond haardje ligt, dat uit grotendeels gecoaguleerde cellen bestaat.
- Nr. 19. *Lever. Geval III.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 450 x.
In dit deel van het chronisch ontstoken perifocale bindweefsel (van een grote tuberculeuze haard) zien wij enkele woekerende galgangetjes.
- Nr. 20. *Nier. Geval VI.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 100 x.
Overzichtsfoto van het schorsgedeelte van de nier. Wij zien verschillende zwartgekleurde brokken, die corresponderen met in toto verkalkte tubuli.
- Nr. 21. *Long. Geval I.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
De foto laat ons verkalkte capillair wanden zien, die het beste kenbaar zijn aan de donker gekleurde twee aan twee evenwijdig lopende lijntjes. Het longweefsel is verdicht. In het linker gedeelte van het beeld heeft de verkalking ernstiger vorm aangenomen, wat gepaard gaat aan structuurverlies van de alveolensepta.
- Nr. 22. *Lever. Geval IV.* Haemaluin-Eosine. Vergr. 225 x.
De leverbalkjes zijn atrophisch en liggen ver uit elkaar. Daartussenin heeft zich veel amgloid afgezet.
- Nr. 23. *Harteklep* van een normale eend. Kleuring volgens Schabadasch. Vergr. 85 x.
Een dicht netwerk van fijne zenuwvezels.

- Nr. 24. *Mesenterium* van een normale eend. Kleuring volgens Schabadasch. Vergr. 225 x.
Het betreft hier een netwerk van uitlopers van interstitieele cellen.

Curve der Lymphocyten gewalte.

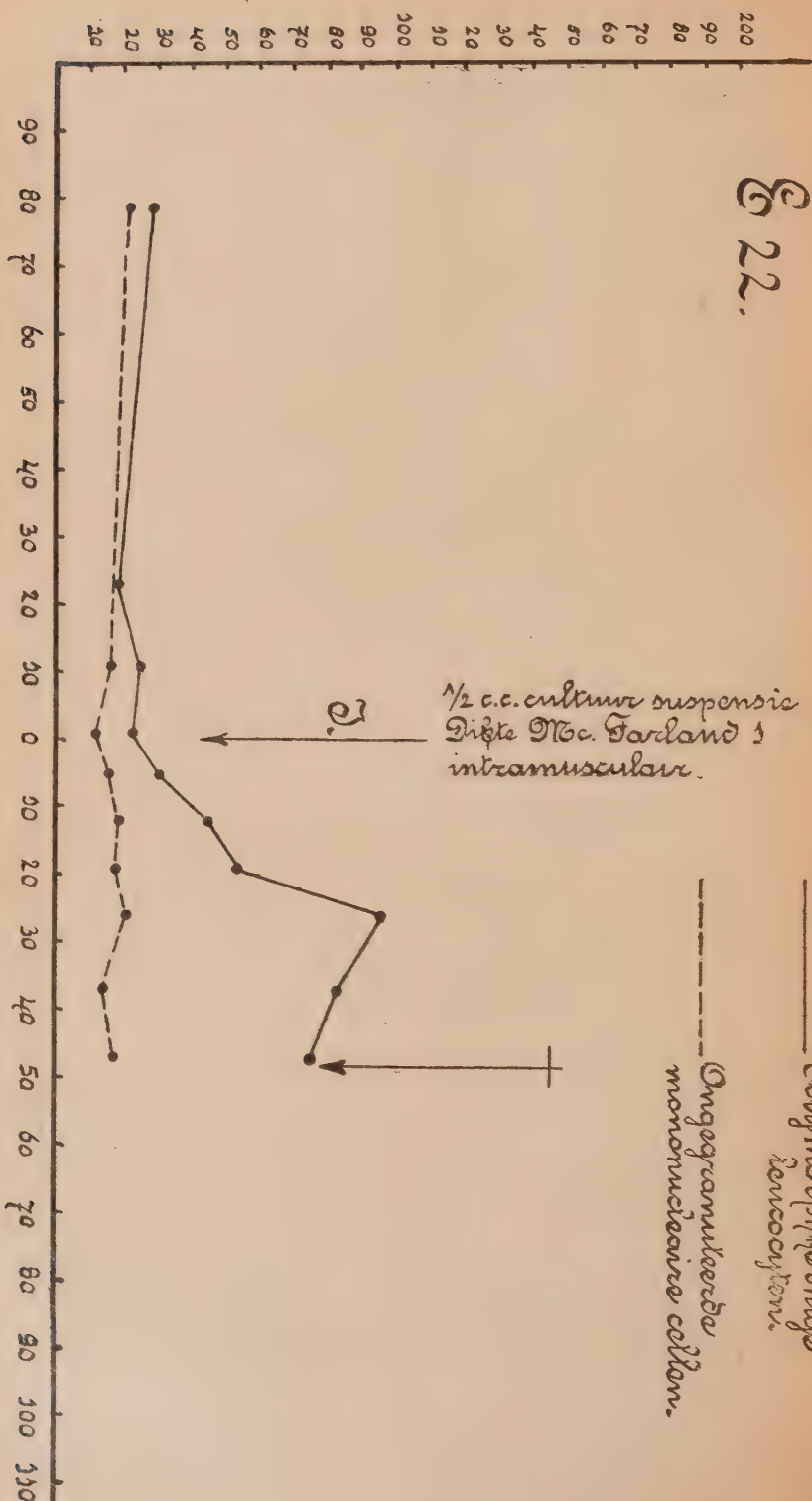


Aantal witte bloedcellen (in 1000-tallen)
per m.m.³ bloed.

E 22.

— Polymorfe leukocyten.
- - - Angegranuleerde mononucleaire cellen.

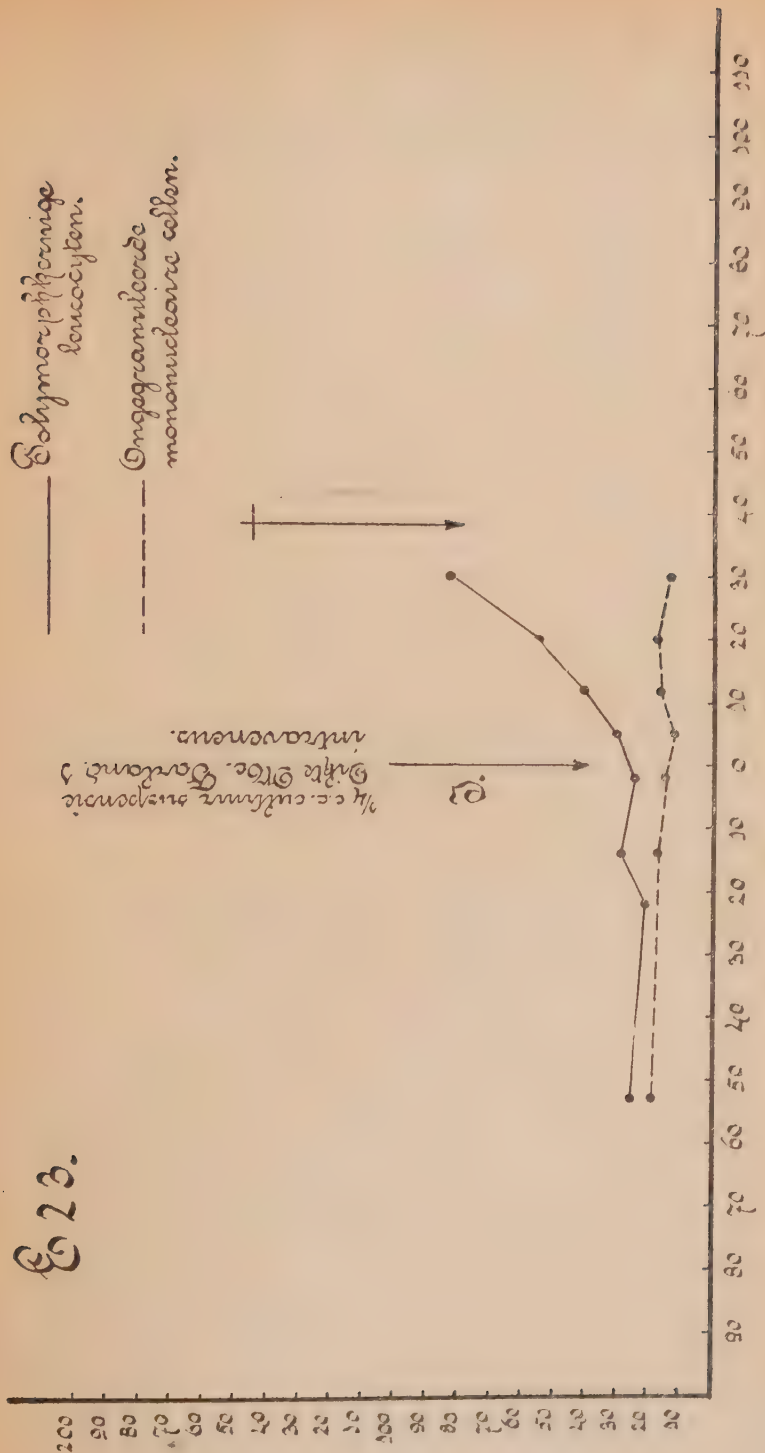
½ c.c. culture suspensie
Dikte No. 7444
intramusculair.



Aantal dagen vóór en na de besmetting.

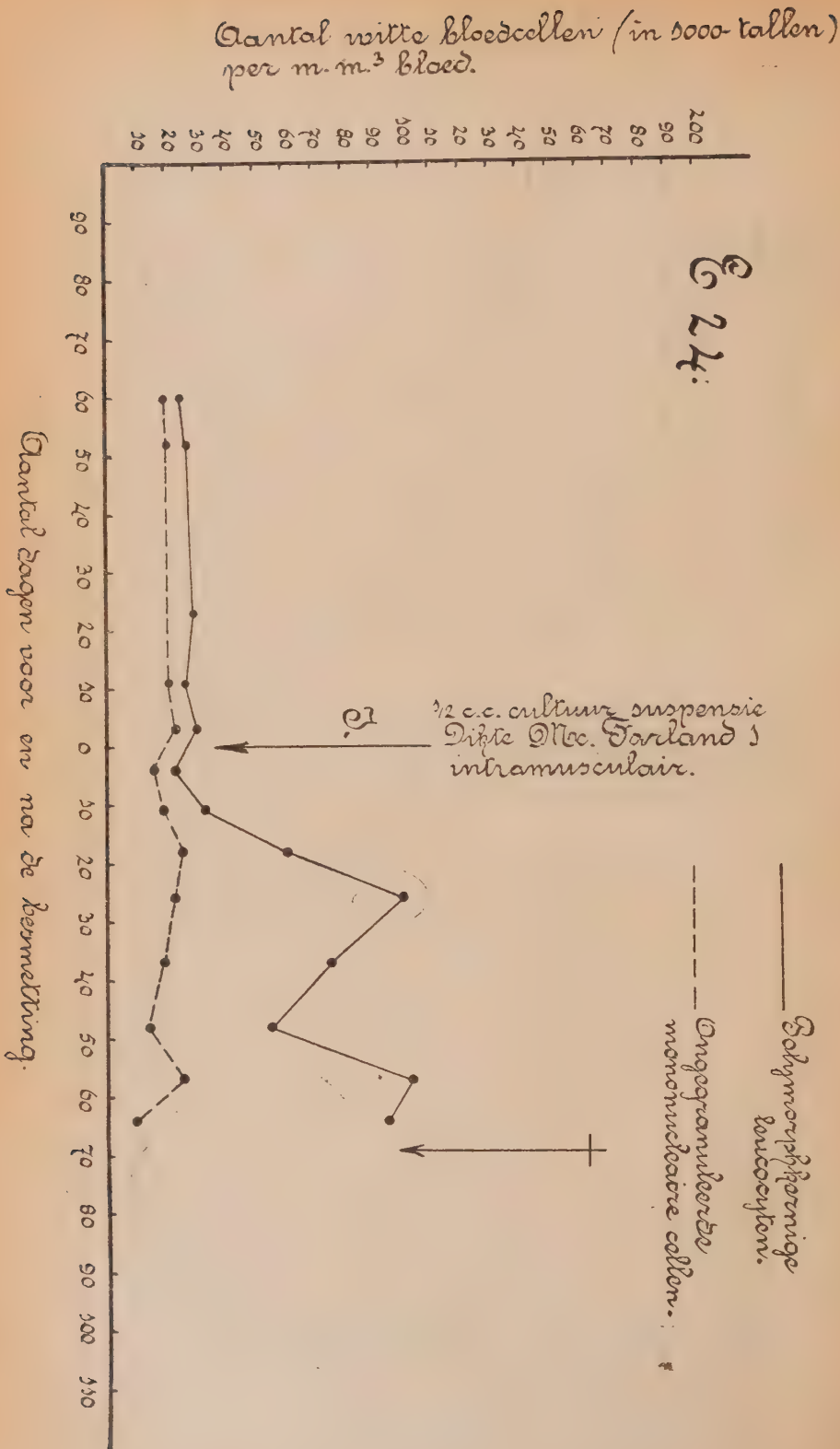
Quantal witte bloedcellen (in 2000-tallen) per an.m.³ bloed.

E 23.



Quantal dagen vóór en na de besmetting.

Grafiek 4.

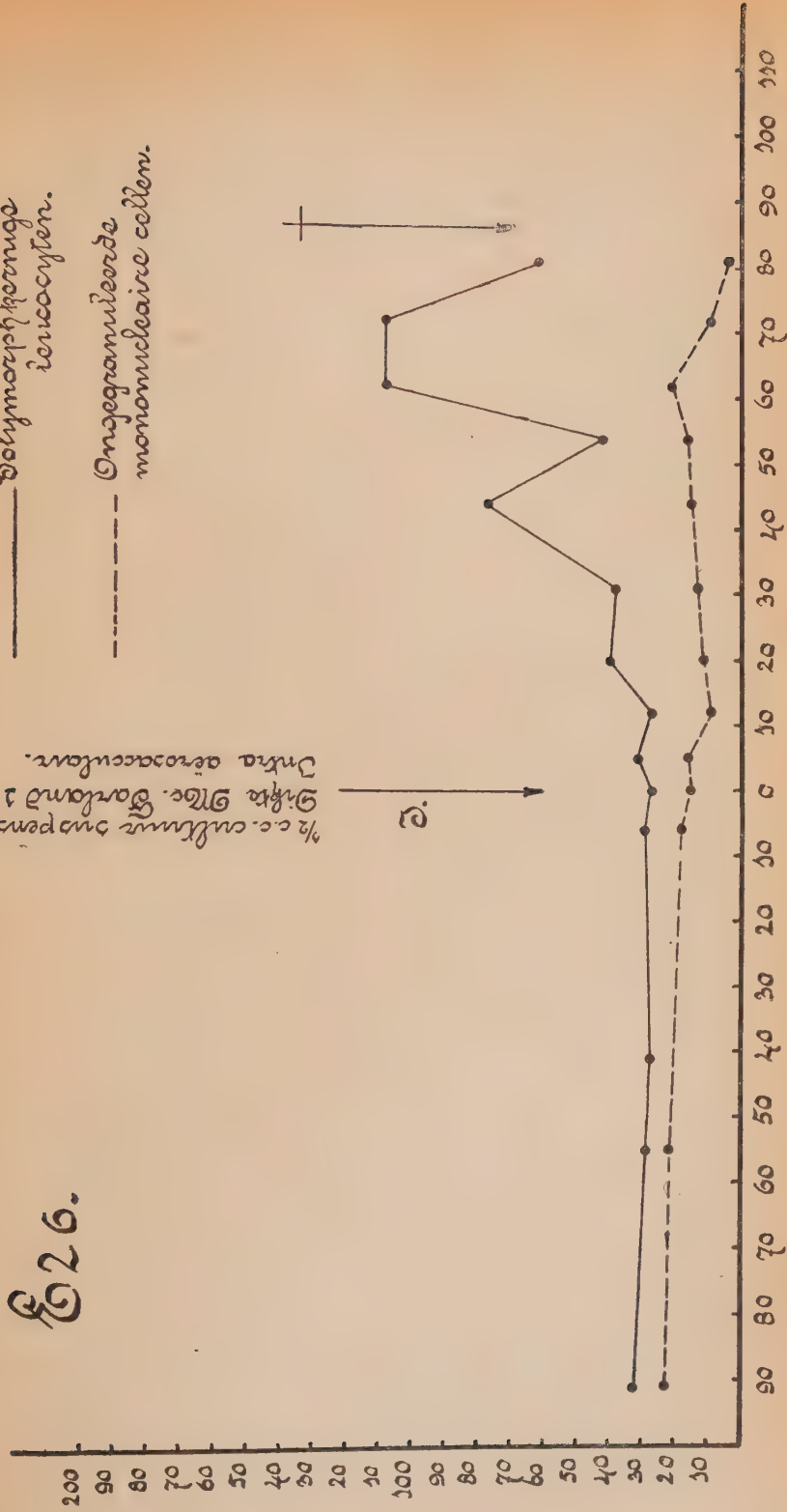


Aantal witte bloedcellen (in 1000-cellen)
per m.m.³ bloed.

26.

1/2 c.c. culture suspensie
Gifte 0.1%. Barland 1
Cultia aerobaculans.

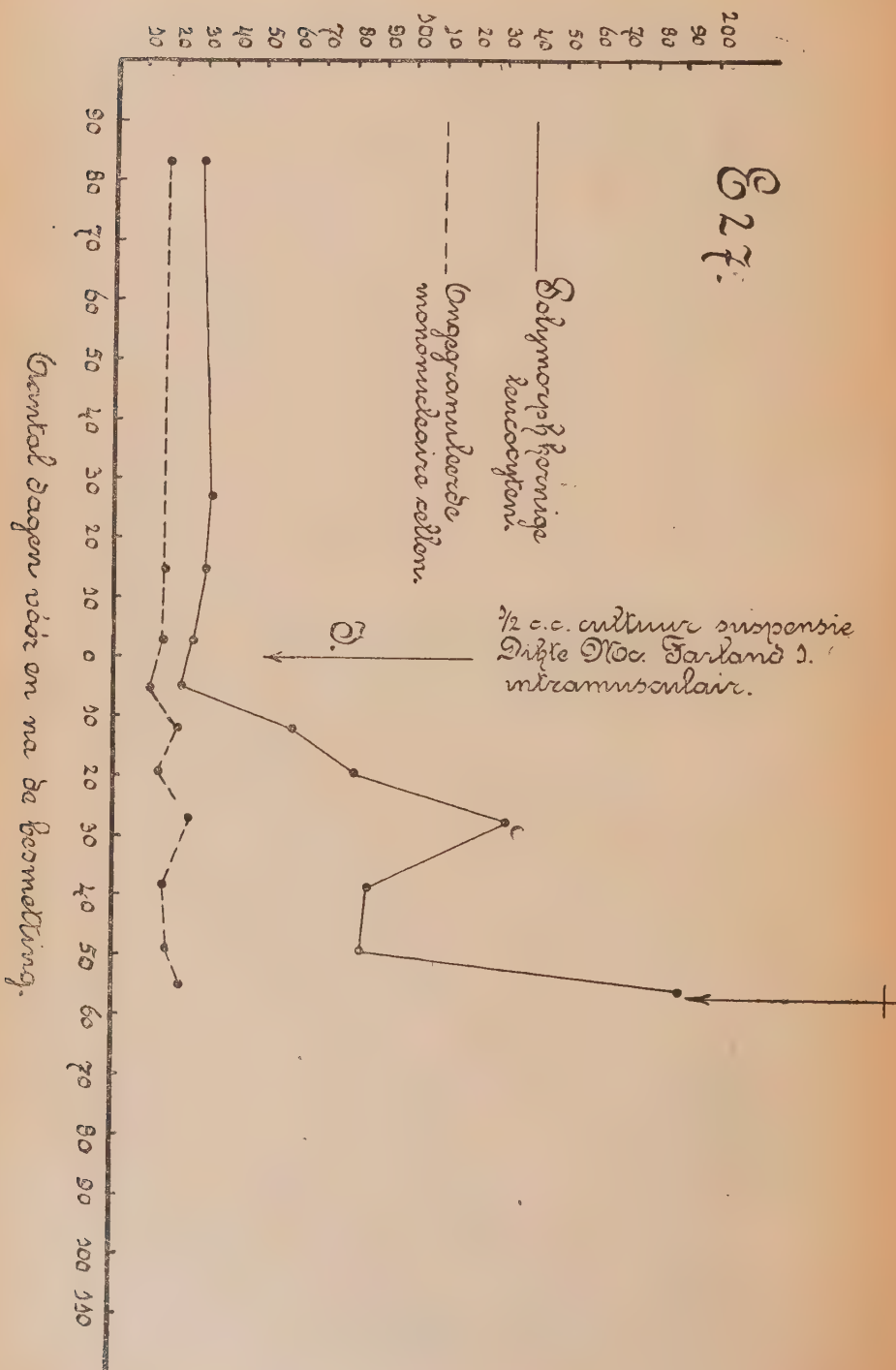
— Polymorphkernige
leucocyten.
- - - Ongegranuleerde
mononucleaire cellen.



Aantal dagen vóór en na de besmetting.

Antal vitta blodceller (in 5000-tallen)
per m.m.³ blod.

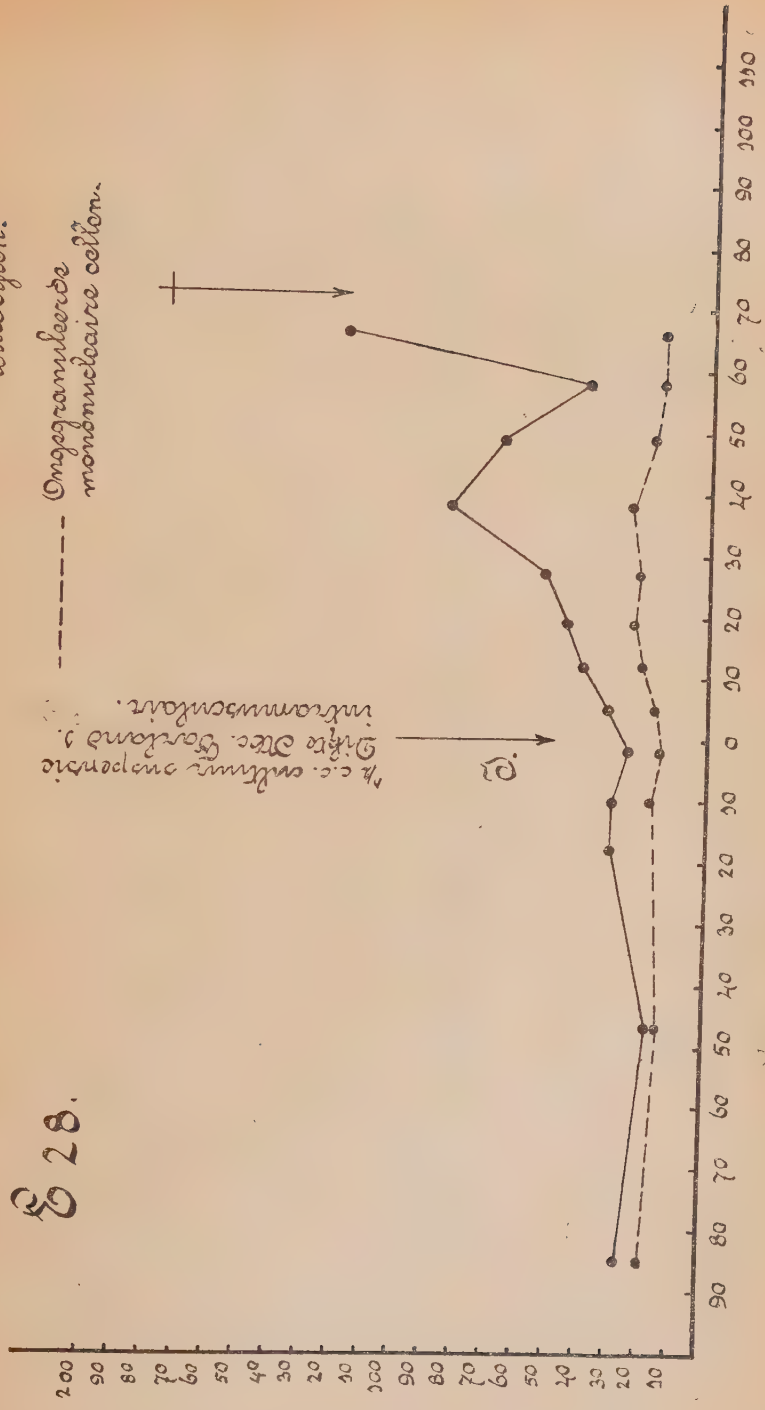
827:



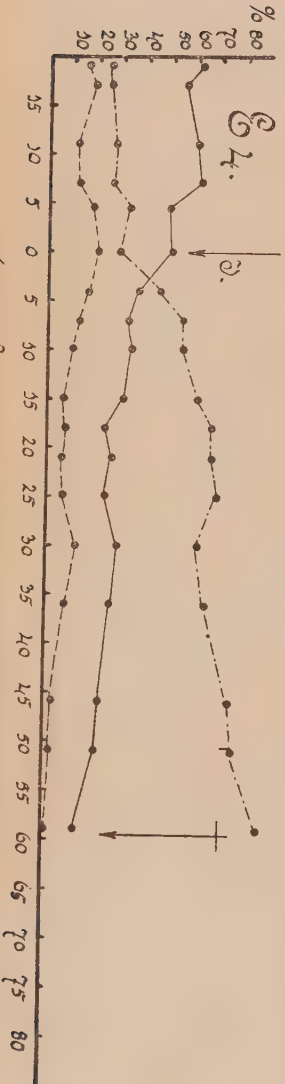
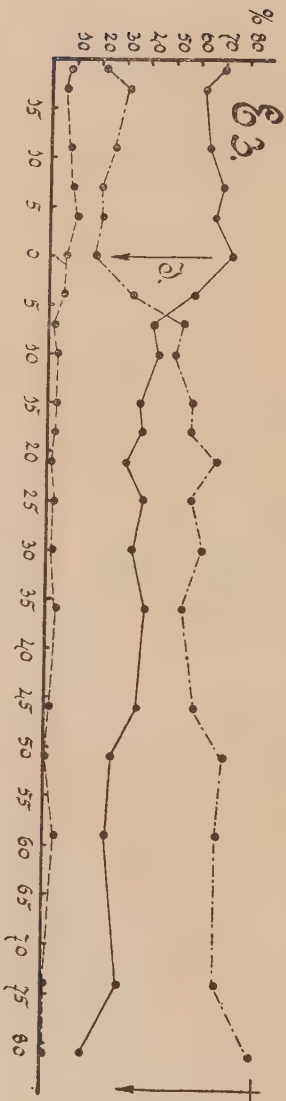
Quantal witte bloedcellen (in 1000-tallen)
per m.m.³ bloed.

Fig. 28.

Polymorphkernige
leucocyten.
Ongegranuleerde
mononucleaire cellen.

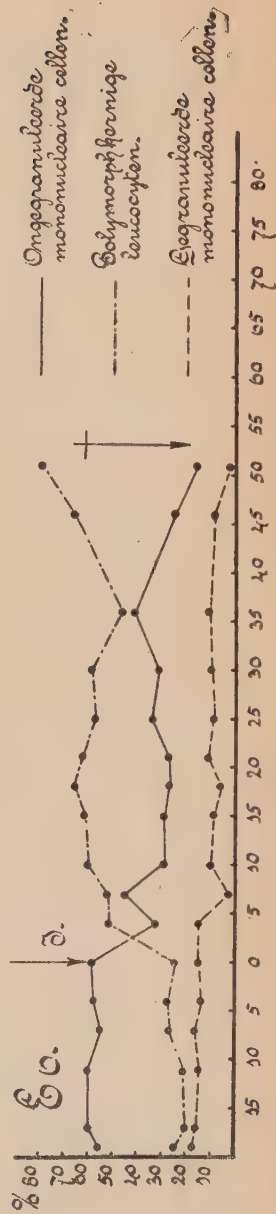
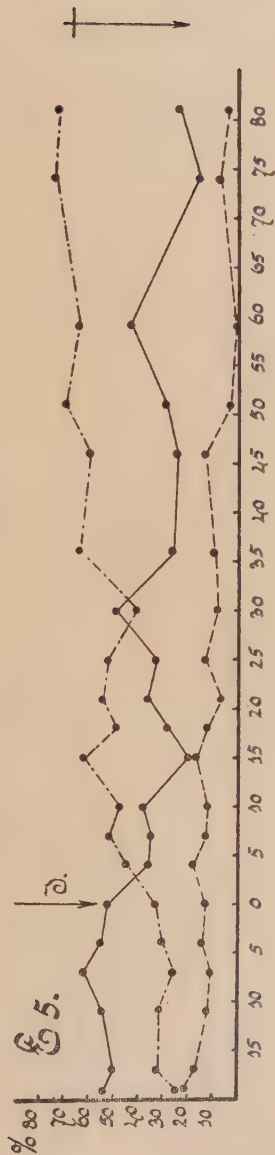
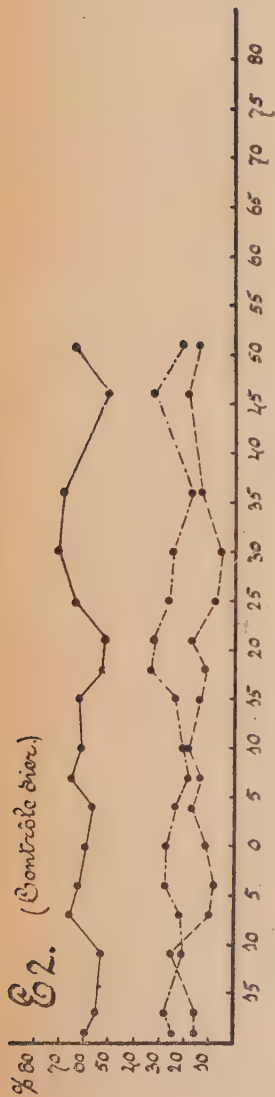


Quantal dagen vóór en na de bevruchting.

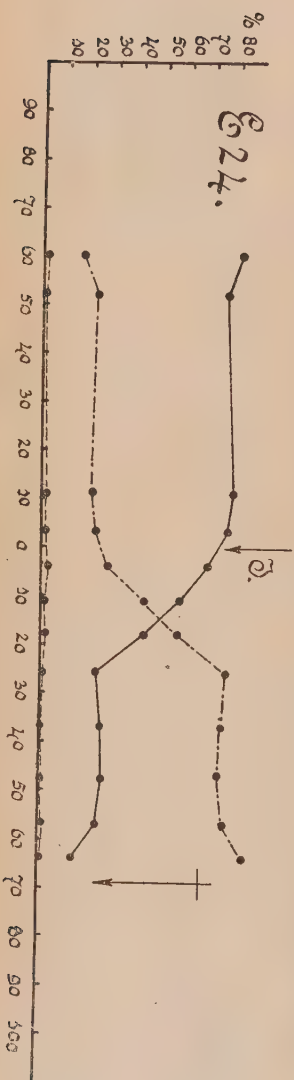
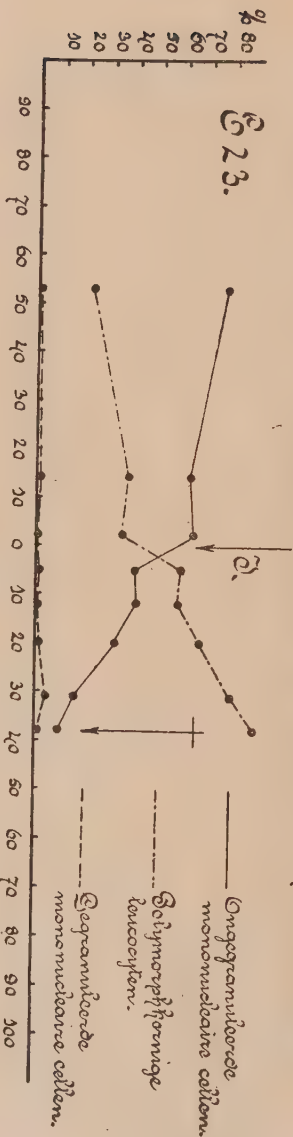
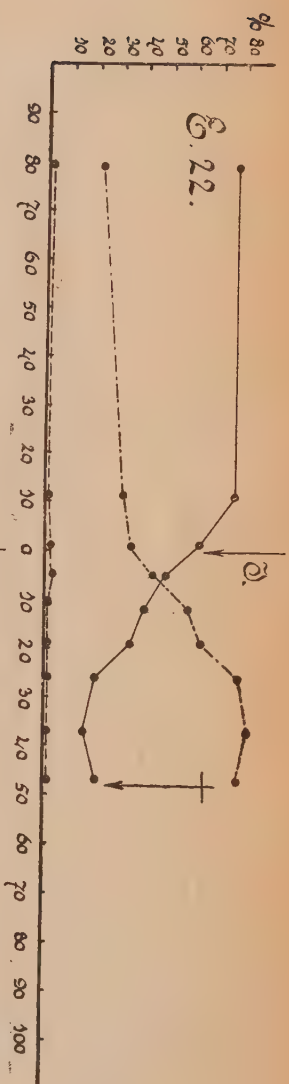


Grafiek 8. Voor en na de behandeling.

Grafiek 9.

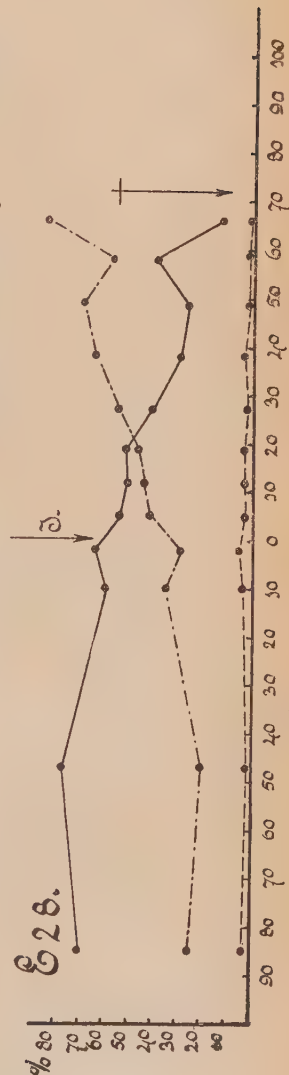
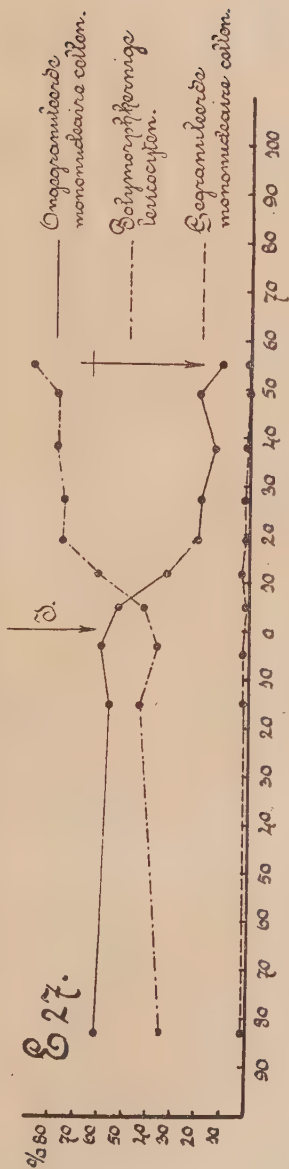
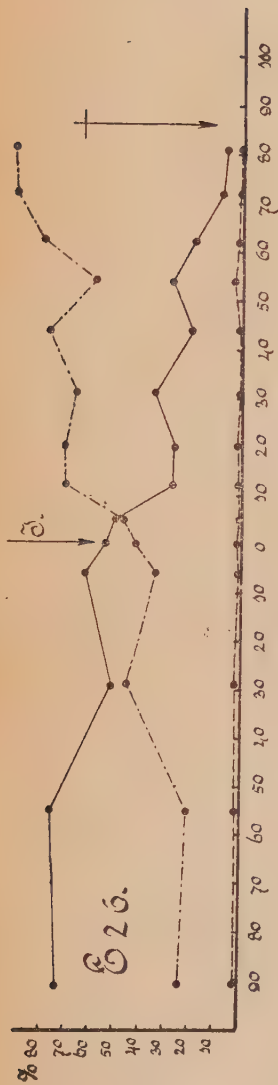


Dantal dagen vóór en na de besmetting.

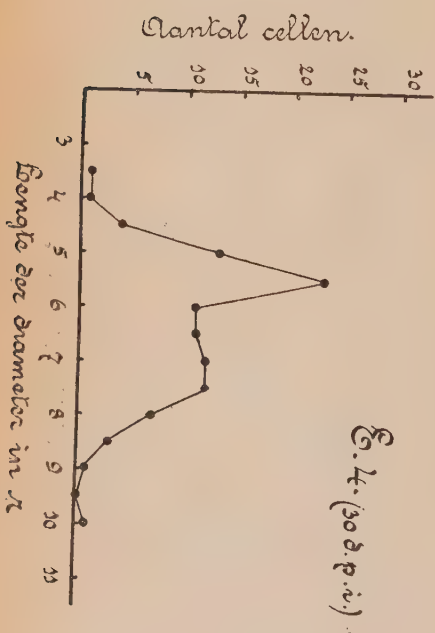
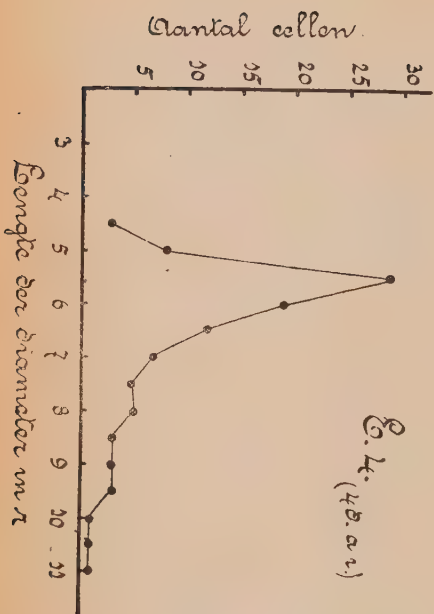
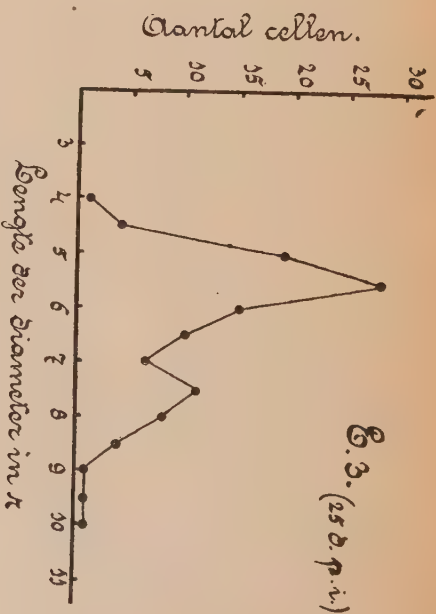
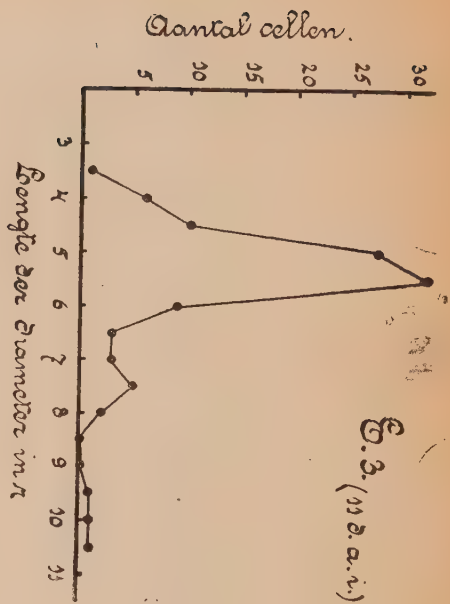


Clanial bagen vdr en na de beemating.

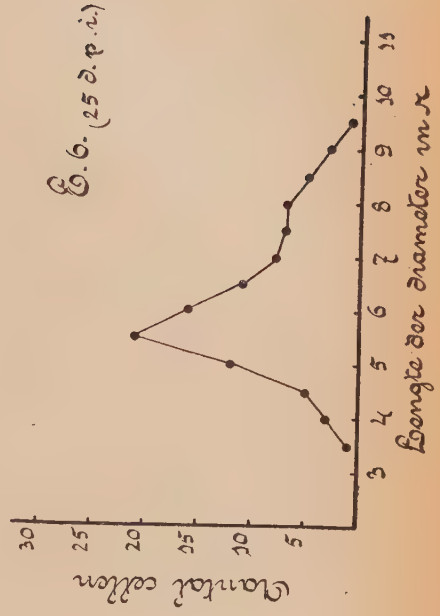
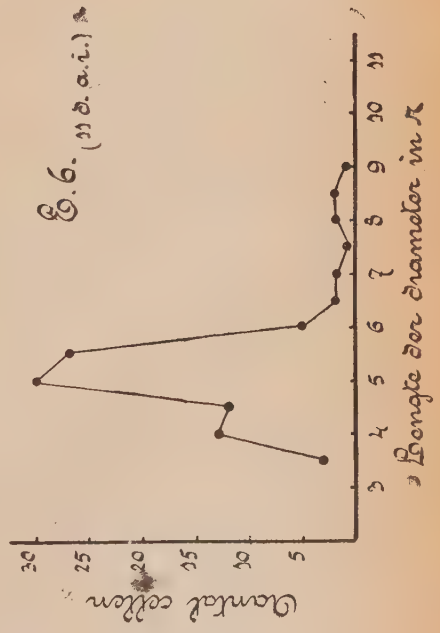
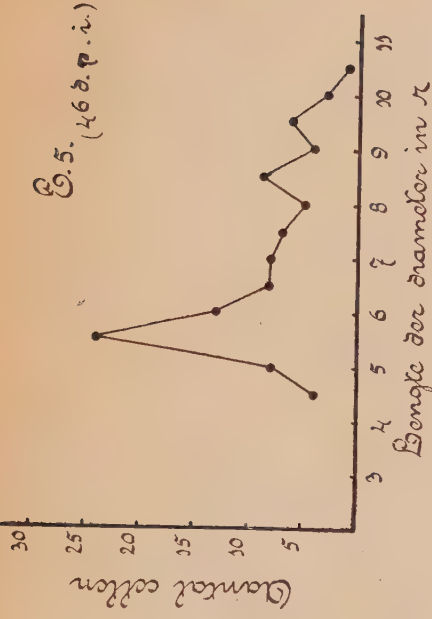
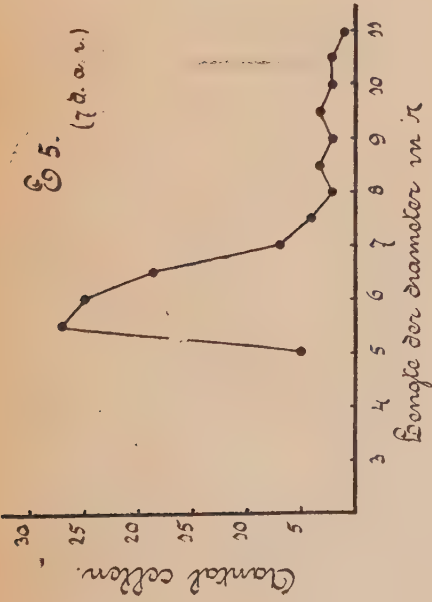
Grafiek II.



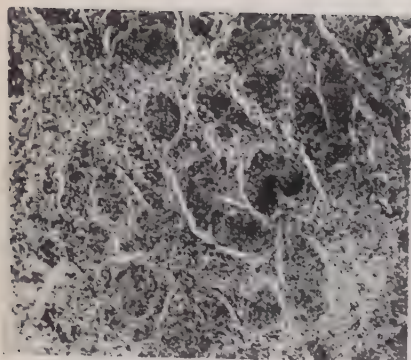
Tantal dagen vóór en na de besmetting.



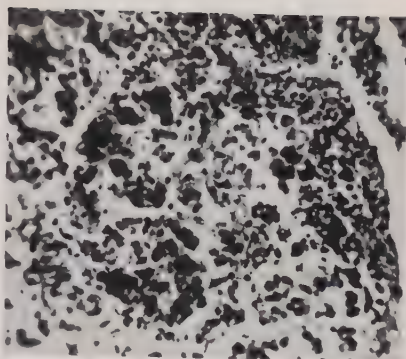
Grafiek 13.



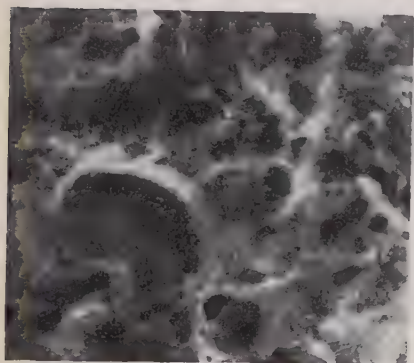




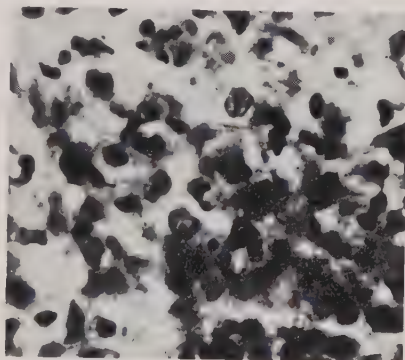
1



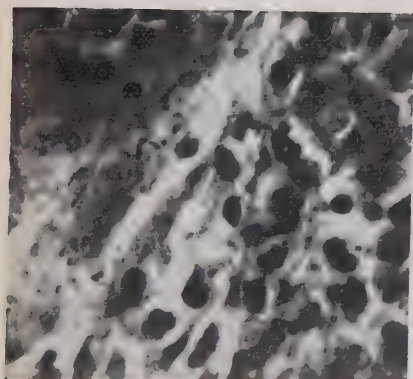
2



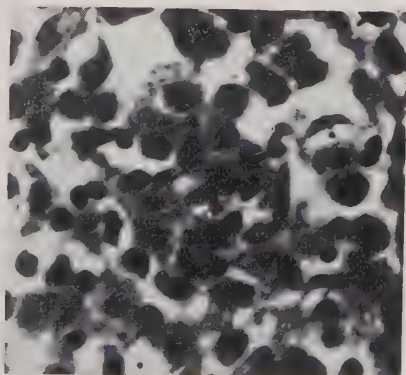
3



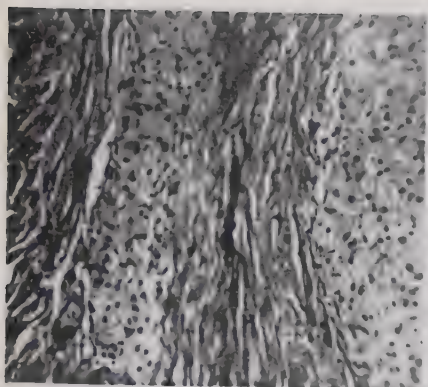
4



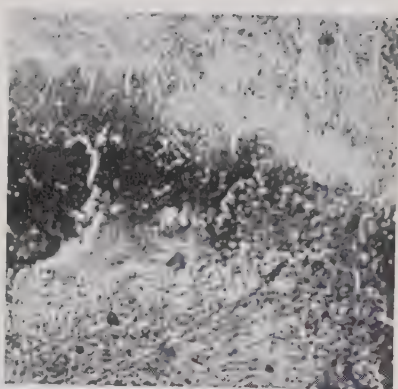
5



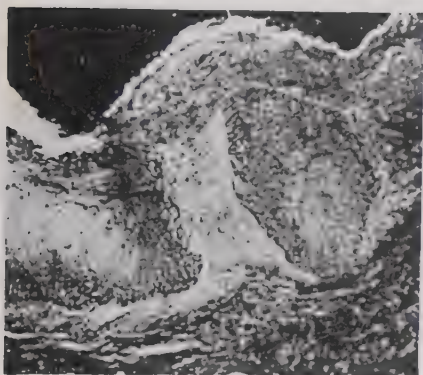
6



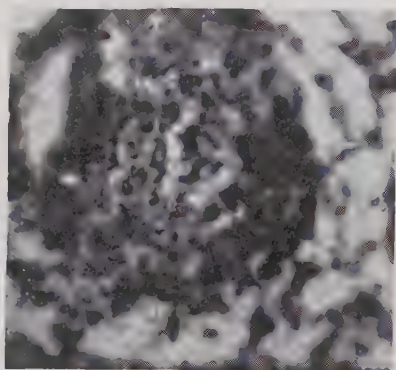
7



8



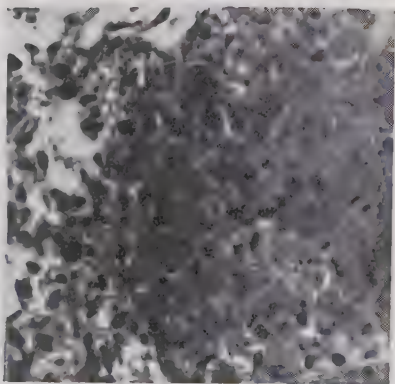
9



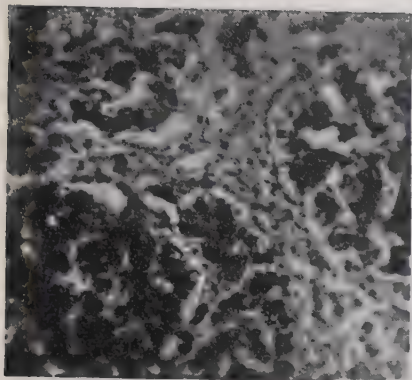
10



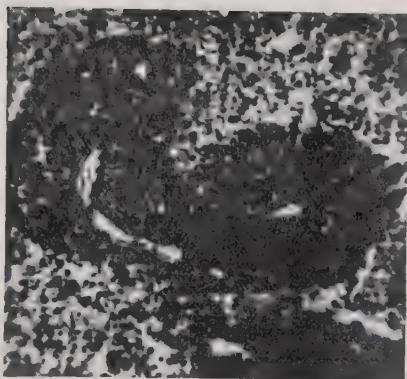
11



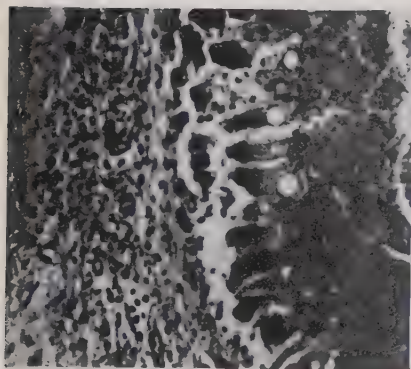
12



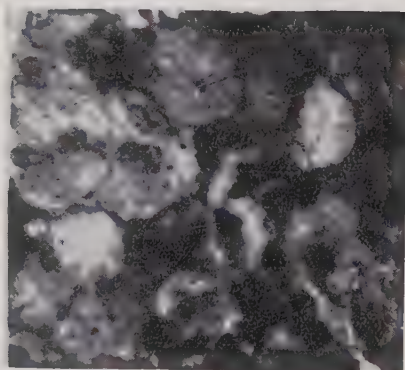
13



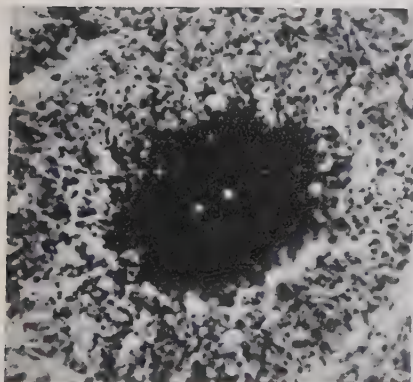
14



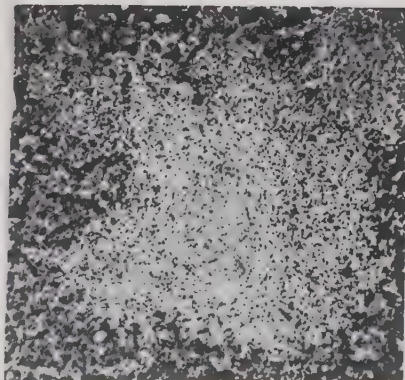
15



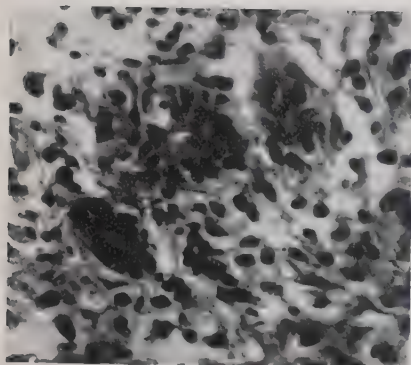
16



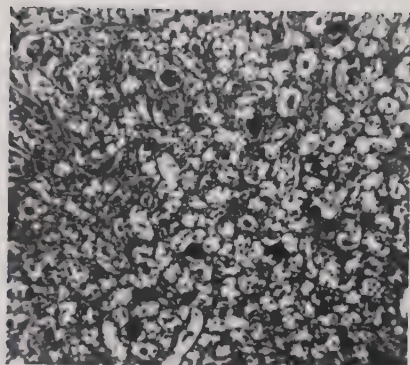
17



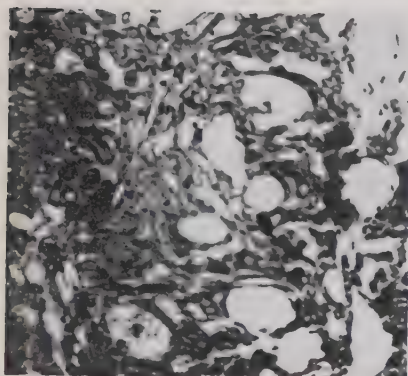
18



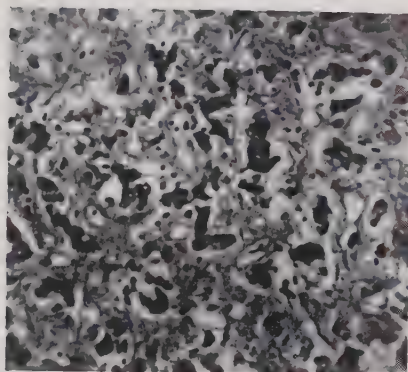
19



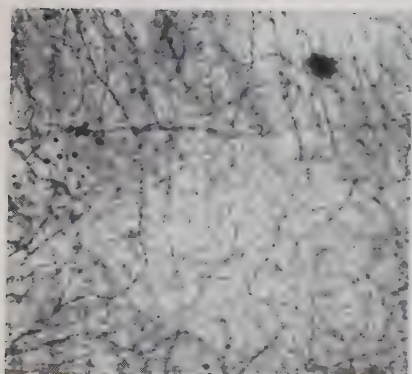
20



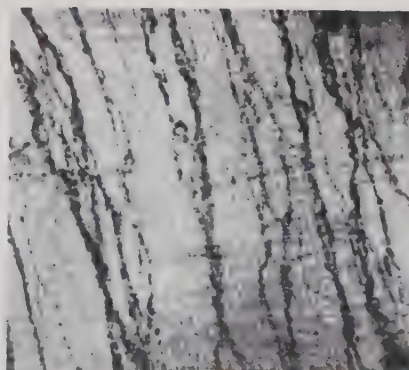
21



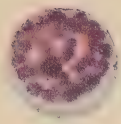
22



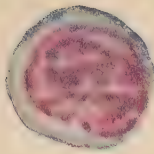
23



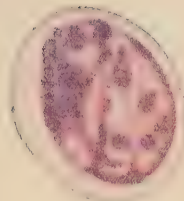
24



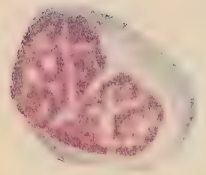
1



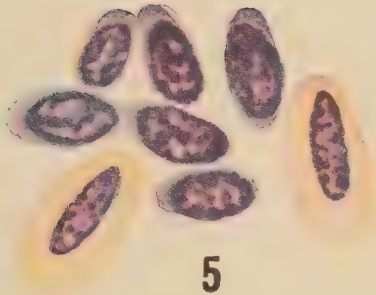
2



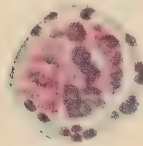
3



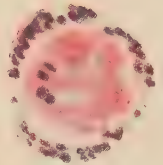
4



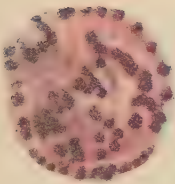
5



6



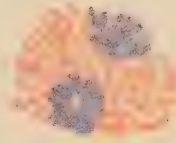
7



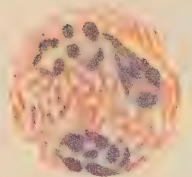
8



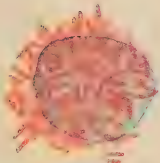
9



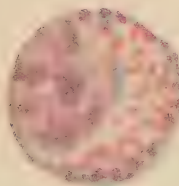
10



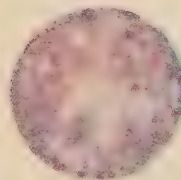
11



12



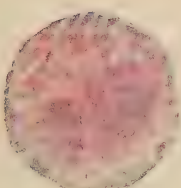
13



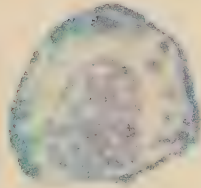
14



17



15



16

STELLINGEN.

I.

Bij de ontwikkeling van de acute interstitieele nephritis van de hond spelen de capillair endotheliën een belangrijke rol.

II.

Vlees dat *Salmonella* bacteriën bevat behoeft als regel niet te worden afgekeurd doch kan wanneer aan bepaalde voorwaarden is voldaan, na sterilisatie in consumptie worden gebracht.

III.

Een onderzoek naar oorzaken en gevolgen van besmetting van het vlees tijdens en na de slachting is dringend gewenst.

IV.

De reductaseproef is geen bevredigende methode voor de controle op de techniek der melkwinning op de boerderij.

V.

Bij het heterose verschijnsel speelt de kwaliteit van de uitgangsdieren een voorname rol.

VI.

Aan de bereiding van sera en entstoffen voor kleine huisdieren behoort meer aandacht te worden besteed.

VII.

De boutvuurbacil vormt geen toxinen.

VIII.

De waarden van de haemoglobinebepalingen, die in de veterinaire literatuur vermeld worden, zijn in het algemeen onjuist.

IX.

De mening van Gray, dat toediening van kalium-jodide een gunstig therapeutisch effect heeft bij kippen lijdende aan neurolymphomatosis, is onvoldoende gefundeerd.

